

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

8^{N°} 11

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BUCHER Roger, Berthe, André

né le 4 Juillet 1934

à Fort-de-France (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ESSAI

D'UN

NOUVEAU SALIDIURÉTIQUE

LE CHLORGBENZOL DISULFAMIDE (107 J.D.)

Président : L. de GENNES, Professeur

1961

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ESSAI D'UN NOUVEAU SALIDIURETIQUE

LE CHLOROBENZOL DISULFAMIDE (107 J.D.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BUCHER Roger, Berthe, André

né le 4 Juillet 1934

à Fort-de-France (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ESSAI

D'UN

NOUVEAU SALIDIURÉTIQUE

LE CHLOROBENZOL DISULFAMIDE (107 J.D.)

Président : L. de GENNES, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Arésthésiologie.	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONQUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
	GAUDART-D'ALLAINFS (F. de)
	MATHEY (J.)
	DECOURT (J.)
	LAMY (M.)
	FUNK-BRENTANO (P.)
	DEGOS (R.)
	CATHALA (J.)
	MOLLARET (P.)
	DELAY (J.)
	HAMBURGER (J.)
	MARCHAL (G.)
	N.
	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
	GENNES (L. de)
	DEROT (M.)
	DAVID (M.)
	GARCIN (R.)
	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
	AUBRY (M.)
	LELONG (M.)
	MARIE (J.)
	BERNARD (E.)
	MICHAUX (L.)
	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
	N.
	LEMAIRE (A.)
	N.
	GIROUD (A.)
	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
	SÈZE (S. de)
	VERNE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon .
	Cochin .
	Hôtel-Dieu .
	Pitié .
	Saint-Antoine .
	Salpêtrière .
	Tenon .
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	
Clinique gynécologique (Broca)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	
	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié.
	St-Antoine.
Cliniques médicales	St-Antoine.
	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	
Clinique de pneumo-physiologie (Laënnec)	
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
Clinique stomatologique (Pitié)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	
Clinique urologique (Cochin)	
Embryologie	
» » (Prof: à titre personnel)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	
Histologie	



Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	
Hygiène et médecine préventive	(Prof ^r à titre personnel)
Médecine du Travail	
Médecine légale	
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	
Parasitologie	
»	(Prof ^r à titre personnel)
Pathologie chirurgicale	
»	(Prof ^r à titre personnel)
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie médicale	
Pathologie respiratoire	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie	
»	(Prof ^r à titre personnel)
Physiologie	
»	(Prof ^r à titre personnel)
»	
Physiologie et pathologie obstétricales	
Physique médicale	
»	(Prof ^r à titre personnel)
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	
Thérapeutique	

MM.
TURPIN (R.)
JOANNON (P.)
DEPARIS (M.)
DESOILLE (H.)
PIÉDELIEVRE (R.)
FASQUÈLLE (R.)
GALLIARD (H.)
BRUMPT (L. G.)
COUVELAIRE (R.)
LAURENCE (G.)
LAVIER (G.)
MERKLEN (F.-P.)
MILLIEZ (P.)
TURIAF (F.)
BOUDIN (G.)
CHEYMOL (J.)
LÉVY (Mlle J.)
BINET (L.)
BARGETON (D.)
PARROT (J.)
LEPAGE (F.)
DOGNON (A.)
DJOURNO (A.)
DESGREZ (H.)
LÉGER (L.)
CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (A.)
Parasitologie	CHABAUD (A.) BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (A.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
Pathologie exotique	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHTER (G.)
Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	

	MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.)
	{ MANDE (R.)
	{ MOZZICONACCI (P.)
	{ POLONOVSKI (G.)
	{ ROSSIER (A.)
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.)
	{ LECHAT (P.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.), m. conf.
	{ pr. s. ch.
	{ KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	{ CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	{ GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	{ LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale . . .	{ ABOULKER (P.)
	{ AMELINE (A.), pr. s. ch.
	{ HUGUIER (J.)
	{ OLIVIER (C.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ POILLEUX (F.)
	{ ROUX (M.)
Clinique médicale	{ VERNE (J.-M.)
	{ DOMART (A.)
	{ PERRAULT (M.)
	{ RAMBERT (P.)
	{ THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.)
	{ MAYER (M.)
	{ RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.)
	{ OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} EZURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

A MON PERE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. de GENNES

Membre National de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse ; qu'il trouve
ici l'hommage de notre recon-
naissance et de notre haute
gratitude.

INTRODUCTION

Après les agents antiseptiques et antidiabétiques toujours très estimés, les sulfamides nous ont apporté une série de diurétiques dont les plus récents ont suscité un vif intérêt thérapeutique.

Cette thèse a pour objet l'étude clinique d'un des derniers nés de ces diurétiques sulfamidés actifs par voie buccale : le chlorobenzol disulfamide ou 107 J.D.

Un diurétique idéal devrait permettre une excrétion importante et exclusive de chlore et de sodium dans des proportions identiques à celles du plasma. Ce diurétique n'existe pas encore, aussi des perturbations hydro-électrolytiques sont-elles fréquentes à des degrés divers. Dans le cas du 107 J.D. il nous semble que ces perturbations sont amoindries, surtout en ce qui concerne l'équilibre potassique et l'équilibre acido-basique.

Notre propos est donc de montrer, tant à la faveur des travaux qui y ont été consacrés qu'à l'aide de quelques observations personnelles faites à l'Hôpital de Beaumont avec la bienveillance du Médecin Chef de Service, le Docteur Monceau, les avantages de ce nouveau diurétique.

CHAPITRE I

PLACE DES SULFAMIDES

DANS LE MONDE DIURETIQUE

On peut appeler diurétique toute substance qui est susceptible d'augmenter le rejet de l'urine, tant pour l'eau que pour les produits qui y sont dissous.

1 - DIURESE OSMOTIQUE

a) Des solutions hypertoniques de glucose peuvent provoquer une diurèse transitoire aiguë parfois importante :

- par effet osmotique au niveau du tubule rénal ;
- par action centrale inhibitrice de la post-hypophyse.

Leur indication actuelle est relativement rare.

b) Les résines échangeuses d'ions ont des effets du même ordre ; la perte d'eau est provoquée par le déséquilibre osmotique tubulaire ; mais, très mal tolérées par le tube digestif, elles n'ont plus guère d'indications.

2 - LES DERIVES XANTHIQUES sont par ordre d'efficacité croissante : la caféine, la théobromine, la théophylline.

Considérés pendant longtemps comme les grands diurétiques déchlorurants, ils ont perdu aujourd'hui la vedette, sans être devenus pour autant négligeables. Ils ont rendu de grands services dans les oedèmes d'origine cardiaque. Leur action est à la fois glomérulaire, par dilatation des artères rénales afférentes et augmentation consécutive du flux glomérulaire, et tubulaire, par freinage de la réabsorption dans cette partie du néphron. Mais leur activité diurétique est encore trop faible et des accidents digestifs sont à noter lors de l'usage prolongé.

3 - LES DERIVES MERCURIELS qui ont supplanté les dérivés xanthiques sont encore largement utilisés car ils sont remarquablement actifs.

Leur action se porte uniquement sur le tubule rénal proximal, mais rappelons tout d'abord que dans le système tubulaire rénal il existe deux zones où l'eau et les électrolytes sont réintégrés dans le milieu intérieur. C'est d'une part le tube contourné proximal, d'autre part le tube contourné distal. Dans la première de ces zones la réabsorption des électrolytes se fait à la faveur de la déshydrogénase-succinique-enzyme qui, en catalysant la réaction suivante



met en disponibilité des ions (H^+) qui seront échangés au niveau de la paroi tubulaire. Notons qu'au niveau du tubule rénal proximal cet échange d'électrolytes est propre à la cellule rénale et indépendant de tout système hormonal, de l'aldostérone en particulier.

C'est BARRON et KALNITZKI qui en 1947 ont montré l'action inhibitrice des dérivés mercuriels sur la déshydrogénase succinique. Il s'ensuit que l'échange ionique ne peut se faire entre les cellules et la lumière du tubule, il y a donc fuite électrolytique, particulièrement de ClNa , et par phénomène osmotique perte proportionnelle d'eau.

Mais la polyurie provoquée est souvent brutale et brève, suivie d'une oligurie nécessitant une reprise du produit dont le caractère toxique est particulièrement marqué au niveau du tubule. Malgré la préparation des dérivés moins toxiques (méraluride et surtout mercaptomérine) certains inconvénients demeurent :

- la toxicité pour le rein ;
- la mauvaise tolérance du produit tant au point de vue local (mauvaises résorptions, escarres) que général (vomissements, urticaire, purpura);
- les troubles électrolytiques à surveiller :

hypokaliémie,
alcalose hypochlorémique elle-même facteur de résistance au traitement.

Ces troubles se traduisent par :

- . nausées, vomissements,
- . crampes musculaires,
- . azotémie, torpeur,
- . asthénie, soif vive.

Toutes les actions secondaires indésirables de ce groupe de diurétiques ont suscité la recherche de nouvelles formules chimiques. C'est ainsi que, guidés par des constatations concernant l'emploi de la sulfanilamide (acidose, élimination d'urine alcaline chargée d'électrolytes) les travaux de PITTS et de ROBLIN-CLAPP ont successivement mis à jour le mécanisme des échanges ioniques au niveau du tubule distal et créé le premier diurétique sulfamidé de valeur : acétazolamide.

Tout récemment la recherche de stéroïdes inhibiteurs compétitifs de stéroïdes naturels, a amené la découverte des spiro lactones qui rentrent en compétition au niveau du tubule distal avec l'aldostérone (minéralocorticoïde naturel favorisant la réabsorption de ClNa). Employées comme diurétiques suppléants, ces spiro lactones ont l'avantage de ne pas provoquer de déplétion potassique puisqu'en antagonisant l'aldostérone ils la privent de son action kaliurétique.

Citons enfin les corticoïdes surréniaux connus pour leur pouvoir de rétention hydro-saline et qui peuvent paradoxalement se révéler d'actifs diurétiques en accroissant la filtration glomérulaire, en inhibant la sécrétion hypothalamique de l'hormone anti-diurétique, en s'opposant enfin à son action, sur le tubule distal, de réabsorption de l'eau (ici donc la perte d'électrolyte est secondaire à la fuite de l'eau).

On a remarqué (ROMANI) que cette action diurétique est inversement proportionnelle à leur pouvoir de rétention sodique. En conséquence les dérivés delta cortisone et delta hydrocortisone qui n'entraînent presque pas de rétention sodique seront les meilleurs diurétiques.

Parmi ces diurétiques les dérivés sulfamidés ont pris une place prépondérante. Déjà, l'acétazolamide, premier né de la série, a été d'un intérêt remarquable. Nous pensons que les derniers dérivés proposés avec et après le chlorothiazide, sont d'un intérêt plus grand encore.

4 - PHARMACOLOGIE COMPAREE DES SULFAMIDES DIURETIQUES

Il semble bien que ces diurétiques soient à des degrés divers des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

a) L'inhibiteur type est l'acétazolamide et son action ne s'exerce que dans la partie proximale du tube. Nous savons qu'au niveau du rein l'anhydrase carbonique catalyse la réaction d'hydratation suivante :



Le CO_2H_2 se dissocie au profit de la réaction d'équilibre :



Si bien que la première réaction enzymatique commande la libération d'ions H^+ qui se substituent dans l'urine

aux ions Na, lesquels passent dans le sang sous forme de bicarbonate augmentant la Réserve Alcaline.

En inhibant l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide s'oppose à la libérations d'ions H^+ . Il y a donc perte importante de sodium et de bicarbonate urinaire. L'ammoniaque urinaire libérée par le rein sous l'influence de H^+ se trouve diminuée. Par contre, il y a une perte exagérée de K^+ pour compenser le peu d'ions H^+ disponibles.

Il s'ensuit dans l'urine :

- alcalinité nette,
- excrétion accrue de Na, K, bicarbonate,
- ammoniurie très basse,

et dans le sang :

- acidose métabolique,
- chute rapide de la réserve alcaline.

L'inhibition de l'acétazolamide sur l'anhydrase carbonique a une durée d'environ 12 heures. Il est donc important, avant d'administrer une nouvelle dose d'acétazolamide, d'établir un intervalle de 24 heures pour prévenir les effets nocifs de l'acidose et permettre le relèvement de la réserve alcaline. On a pu même parfois assister à l'arrêt du traitement à un "phénomène de rebond" (PINARD) avec rétention importante de sodium et d'eau.

Malgré la très faible toxicité de l'acétazolamide (troubles digestifs, cutanés, nerveux), les risques d'acidose, d'hyperammoniémie surtout marqués chez les cirrhotiques ont incité à chercher dans la même série d'ailleurs, des diurétiques plus maniables et plus actifs.

b) C'est ainsi qu'en 1957 SPRAGUE met au point avec ses collaborateurs le chlorothiazide. Presque tous les autres sulfamides actuellement utilisés sont

porteurs comme le chlorothiazide d'un chlore voisin du groupement sulfamide. Ainsi à quelques détails près, que nous noterons par la suite, ils possèdent en commun avec le chlorothiazide la propriété fondamentale d'accroître surtout l'élimination de $\text{ClNa} + \text{H}_2\text{O}$. Ce sont des salidiurétiques (PINARD).

Le problème des diurétiques sulfamylés s'est donc compliqué avec la découverte du chlorothiazide.

Certes le chlorothiazide, par sa structure chimique ($\text{R} - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$), est inhibiteur de l'anhydrase carbonique. On a pu d'ailleurs localiser ce mécanisme au niveau du tube distal. Mais son pouvoir diurétique est plus important que ce que permettrait cette seule action inhibitrice. Il a aussi une activité semblable à celle des dérivés mercuriels :

- élimination prédominante de ClNa ; en effet par la méthode de la diurèse interrompue on aurait montré l'interférence du chlorothiazide lors de la réabsorption du ClNa filtré au niveau du tube proximal. Or, d'après P. LECHAT, l'administration simultanée à doses suffisantes de chlorothiazide et de mercurylurée entraîne une réponse additive. Il se pourrait donc que les deux produits bloquent des mécanismes différents de réabsorption des ions Cl^- et Na^+ . Pour le moment cette réaction du chlorothiazide au niveau du tube proximal est totalement inconnue. En somme l'élimination de sodium se fait plus sous forme de chlorure que de carbonate ;
- l'élimination de potassium est plus discrète ;
- le pH urinaire demeure toutefois encore élevé comme pour l'acétazolamide ;
- mais il n'y a pas d'acidose sanguine et l'administration prolongée de chlorothiazide n'épuise pas son effet. Toutefois dans ce dernier cas il faut craindre l'alcalose hypochlorémique et hypokaliémique ; la surveillance humorale est toujours indiquée.

c) Les dérivés sulfamidés plus récents, tout en restant dans la ligne du chlorothiazide, s'éloignent davantage de l'activité anti-anhydrasique pour se rapprocher des diurétiques mercuriels. Ce sont principalement l'hydrochlorothiazide et l'hydrofluméthiazide, tous deux environ dix fois plus puissants que le chlorothiazide. Leur durée d'action dépasse les huit heures admises pour ce dernier.

Mais à effet diurétique égal il y a quelques différences qualitatives :

- ces deux derniers produits en effet éliminent moins de bicarbonate ;
- la chlorurie est plus importante que la natriurie ;
- le pH urinaire est beaucoup moins élevé ;
- mais il semble que le problème de la kaliémie n'ait guère changé.

d) Cependant si les conséquences de l'hyperkaliurie sont rares, elles demeurent l'effet secondaire le plus important des diurétiques, surtout chez le cirrhotique dont l'équilibre électrolytique est précaire. D'ailleurs, l'hyperaldostéronisme secondaire à une cure de diurèse, en accentuant la réabsorption du sodium, neutralise la diurèse tout en laissant fuir le seul potassium. C'est ici que l'administration de la spiro lactone, rentrant en compétition avec l'aldostérone au niveau du tube distal, relève indirectement la kaliémie.

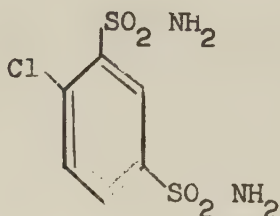
Nous savons d'ailleurs, par suite des travaux de VEYRAT et de ses collaborateurs, que l'aldostéronémie antérieure au traitement diurétique conditionne la natriurèse spontanée et que de celle-ci dépend le taux d'efficacité d'un diurétique (au-dessus de 20 mEq/24 h la fonte des oedèmes serait aisée). Il s'ensuit qu'un traitement diurétique de longue durée et sans succès, a des chances d'accroître la sécrétion d'aldostérone et par suite la kaliurèse ; il doit être arrêté.

CHAPITRE II

EXPERIMENTATION

DU CHLOROBENZOL DISULFAMIDE

Il s'agit de l'étude clinique d'un sulfamide aromatique : le 4-chlorobenzol-1,3-disulfamide



C'est un salidiurétique actif par voie orale qui inhibe temporairement la réabsorption de Cl , Na , CO_2H^-

La fuite électrolytique entraîne une importante diurèse. Ce produit a été expérimenté dans un certain nombre de services hospitaliers, en France et en Allemagne. Les seules publications parues à ce jour sont celles de DUSHER, KABISCH, JACOB.

a) Expérimentation de DUSHER

- dans des cas d'oedèmes d'origine cardio-pulmonaire,

cet auteur a essayé une posologie d'attaque de 0,75 à 1 gramme par jour, ceci tous les trois ou quatre jours. Cette posologie a amené une élimination massive s'étalant entre 2,7 litres et 5,2 litres. Même dans les oedèmes les plus graves, il a pu obtenir une déshydratation excellente, égalant, dans les cas difficiles, celle provoquée par les dérivés mercuriels. Il est partisan de l'application de fortes doses qui, si elles sont supportées, ont l'avantage:

- . par l'élimination massive qu'elle entraîne, d'être un bon test thérapeutique ;
- . par la déplétion circulatoire rapide de provoquer un soulagement immédiatement ressenti comme "comparable à une saignée".

Le seul trouble secondaire observé a été : une urticaire, témoin d'une hypersensibilité aux sulfamides et vite dissipée par les antihistaminiques.

b) Grunter KABISCH a fait une étude plus poussée ; le produit fut administré à quatre vingts malades présentant des oedèmes d'origine variée (hypertension artérielle, lésion cardiaque, maladies dégénératives du myocarde, cirrhoses décompensées).

Il est partisan d'une posologie réduite, le produit fut le plus souvent administré à la dose de 250 mg deux fois par semaine, parfois pendant toute une semaine, parfois pendant une période plus longue chez les cirrhotiques.

Au point de vue tolérance, il n'a été constaté en tout et pour tout, et dans de rares cas, que des troubles digestifs à type de nausées, diarrhées. Aucune réaction allergique, sanguine ou hépatique.

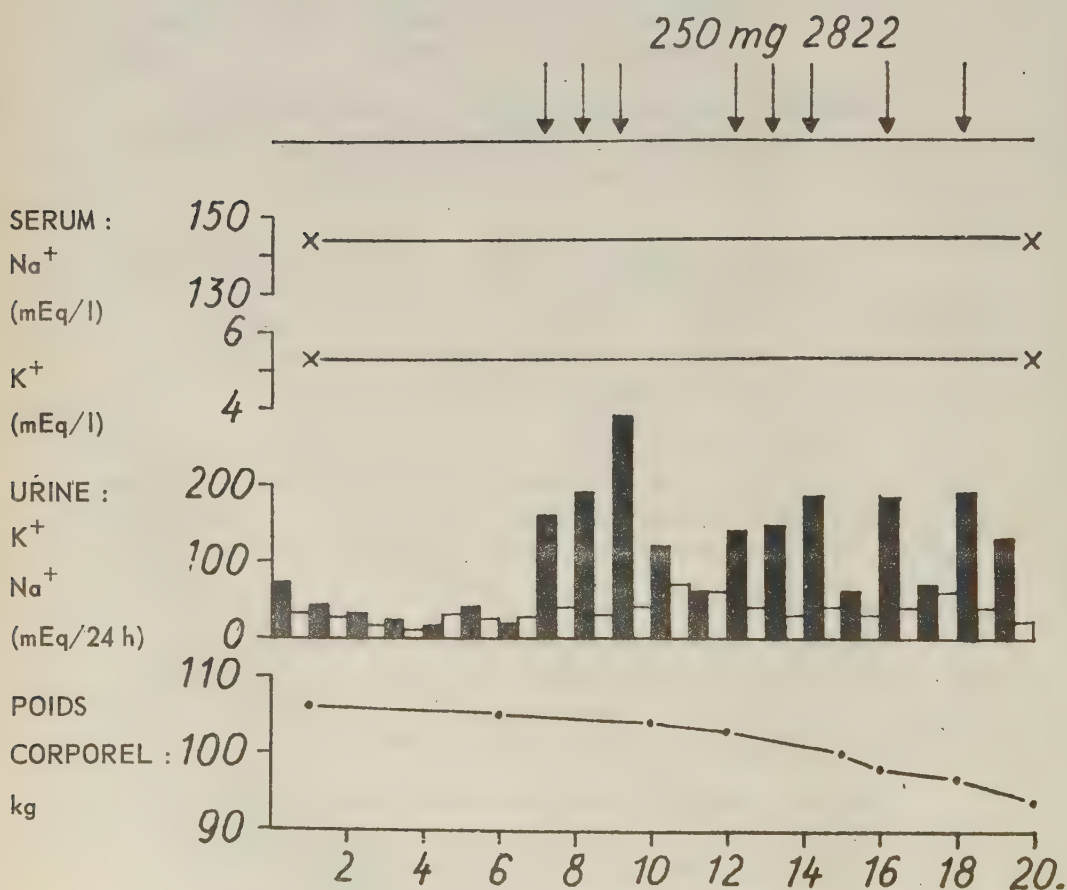
Chez les oedémateux présentant une insuffisance rénale à son début (glomérulo-néphrite subaiguë), non seulement l'élimination d'eau a été importante, mais l'azote sérique résiduel a été nettement diminué.

Nous rapportons ici deux séries de graphiques tirés des travaux de KABISCH et illustrant les résultats obtenus avec deux types de traitements, l'un continu et l'autre discontinu.

Administration intermittente (Fig. 1)

Chez un hypertendu artériel décompensé avec oedèmes

- augmentation très importante du sodium dans les urines ;
- augmentation du potassium ;
- perte de poids très nette.



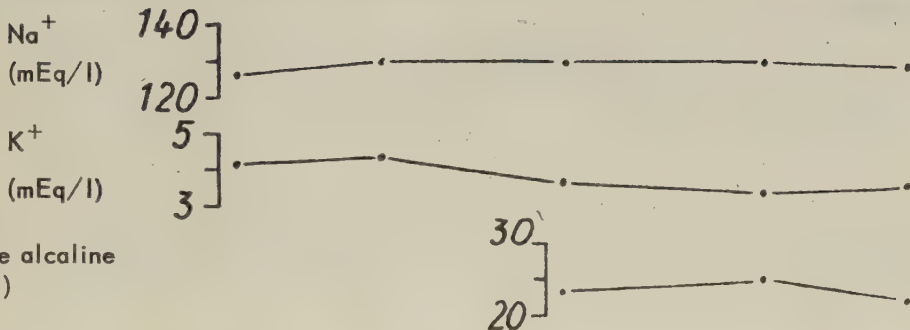
Administration continue, exigée par les circonstances
(Fig. 2).

Cas d'une cirrhose alcoolique avec ascite. Aucune réaction secondaire. En effet, ici, la tendance naturelle à l'hypokaliémie nécessite un diurétique n'occasionnant que de faibles pertes de potassium.

A noter l'amélioration des fonctions hépatiques durant le traitement.

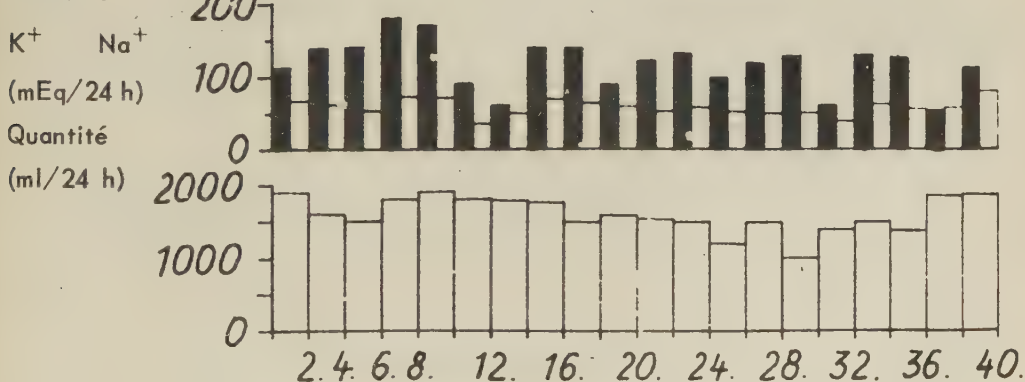
250 mg 2822 jour 1,69 KCl = 24 mEq/jour

SERUM :



Réserve alcaline
(mEq/l)
HCO

URINE :



Bilirubine 3 mg %
Takata 40 mg %
Galactose 4,4 g
BSP = 48 %

A propos du mode d'action, il a été montré que la diurèse est déjà nette à la deuxième heure suivant l'ingestion, peut durer le lendemain, rarement le sur-lendemain.

- le volume moyen d'urine a été de 1300 cm³ ;
- la réaction des urines a presque toujours été acide, avec une forte proportion de chlorure de sodium ;
- il a été remarqué que la proportion de ClNa urinaire était d'autant plus forte que la rétention aqueuse de départ était faible et occulte.

Le mécanisme d'action intime de ce produit reste connu.

Etant donné les rapports d'élimination des ions, on est tenté de croire avec KABISCH à une action sur le tubule proximal.

De toute façon le chlorobenzol disulfamide se distingue de l'acétazolamide par son action en milieu tant alcalin qu'acide et par l'élimination nettement plus faible de CO₂H⁻ qu'il entraîne.

c) L'étude la plus approfondie a été faite par R. JACOB

Un groupe varié de 25 malades atteints de :

- maladies cardio-vasculaires ;
- cirrhoses décompensées ;
- asthme ;
- adiposité ;

a été soumis à des doses de chlorobenzol disulfamide allant de 125 à 500 mg.

Le contrôle a porté sur :

- le poids des malades ;
- le chlore, le sodium, le potassium, le pH urinaire ;
- les éléments minéraux sériques et la réserve alcaline ;
- l'azote résiduel et la formule sanguine.

Dans plus de la moitié des cas (soit 15 cas) les résultats furent excellents et, dès les premières 24 heures, l'augmentation des urines par rapport à la diurèse de base fixée à 1 litre allait de 400 cm³ à 2700 cm³.

Dans quelques cas douteux ou moyens, l'administration parallèle d'hydrochlorothiazide n'a pas fait mieux.

Un cirrhotique sur deux a mal répondu au traitement, il n'y a pas eu d'augmentation de l'excrétion. Ce furent les seuls échecs vrais.

Toujours selon JACOB, la dose optimale pour obtenir un bon effet diurétique tout en évitant les inconvénients d'une diurèse brutale se situe entre 250 à 400 mg, cette dose n'étant jamais prolongée plus de 4 jours de suite.

Dans les urines, l'examen des éléments minéraux a montré une importante excrétion de chlore et de sodium, l'augmentation de la kaliurie étant faible.

Au point de vue sanguin, il n'a pu être remarqué d'action notable sur la concentration des minéraux lors d'essais de tolérance immédiate. Le taux de potassium, notamment, n'a jamais régressé de plus de 0,5 mEq/litre.

Le pH urinaire et la réserve alcaline n'ont subi que de rares et légères variations.

En somme la tolérance générale a été bonne et JACOB n'a pas observé de réactions toxiques ou allergiques comme il en a été parfois décrit pour les sulfamides hétérocycliques.

Il a constaté que l'efficacité du médicament n'était pas modifiée par l'état d'alcalinité ou d'acidité du milieu; qu'il avait obtenu parfois des diurèses plus fortes qu'avec les sulfamides de comparaison précités.

Quoique l'excrétion de potassium soit particulièrement basse il recommande le principe, valable pour les autres dérivés sulfamidés, qui consiste en l'absorption d'un complément potassique.

d) Enfin quelques auteurs français ont très récemment expérimenté le 107 J.D.,

- soit pour des troubles hydriques de la grossesse ;
- soit pour des oedèmes d'origine cardiaque, hépatique ou endocrinienne.

Ils ont obtenu semble-t-il de bons résultats. Certaines déductions expérimentales précédemment citées se trouvent par eux confirmées.

- L'élimination du Cl, Na, K, se fait dans de bonnes proportions de telle sorte que l'équilibre sanguin acido-basique est ici particulièrement respecté. La réserve alcaline reste sensiblement normale, le pH reste toujours fixe.
- La toxicité du produit est nulle aux doses thérapeutiques, les fonctions rénales sont respectées.
- Le mode d'action reste inconnu sur la réabsorption du chlorure de sodium comme du sodium lié aux bicarbonates.
- Cependant une surveillance de la kaliémie doit être faite chez les malades à équilibre électrolytique fragile (cirrhose et troubles du rythme cardiaque).

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons eu l'occasion durant ces derniers mois d'observer plusieurs cas de syndromes oedémateux patents et quelques cas de réplétion hydrique occulte d'étiologie variée.

Il nous a paru intéressant de suivre l'évolution clinique et biologique de ces cas sous l'influence du diurétique sulfamidé : le 107 J.D.*

*Nous remercions les Laboratoires Delagrangé qui ont bien voulu nous fournir la bibliographie et l'échantillonnage nécessaires à cette étude.

Le 107 J.D. a été utilisé sous forme de comprimés dosés à 200 mg chez des malades en restriction sodée (le plus souvent partielle), et réduction des liquides de boisson (600 à 800 cm³).

OBSERVATION N° 1

Monsieur D... Roger, âgé de 55 ans, a été hospitalisé en neurologie pour delirium tremens, passé en médecine le 17/12/60 pour cirrhose éthylique décompensée avec polynévrite débutante.

Le malade présente une ébauche d'ascite, un foie hypertrophié. Le 21 décembre, le malade fait une petite hématémèse, le traitement à ce moment comprend : Scillarene, Extraits hépatiques, K.Thrombyl.

L'urée sanguine est à 0,80 g, les tests hépatiques sont très perturbés.

Le 17 Janvier 1961 devant le développement de la rétention hydrique avec ascite manifeste, est institué le traitement spécifique : Cortancyl, Diamox, Diurilix, Chlorure de Potassium.

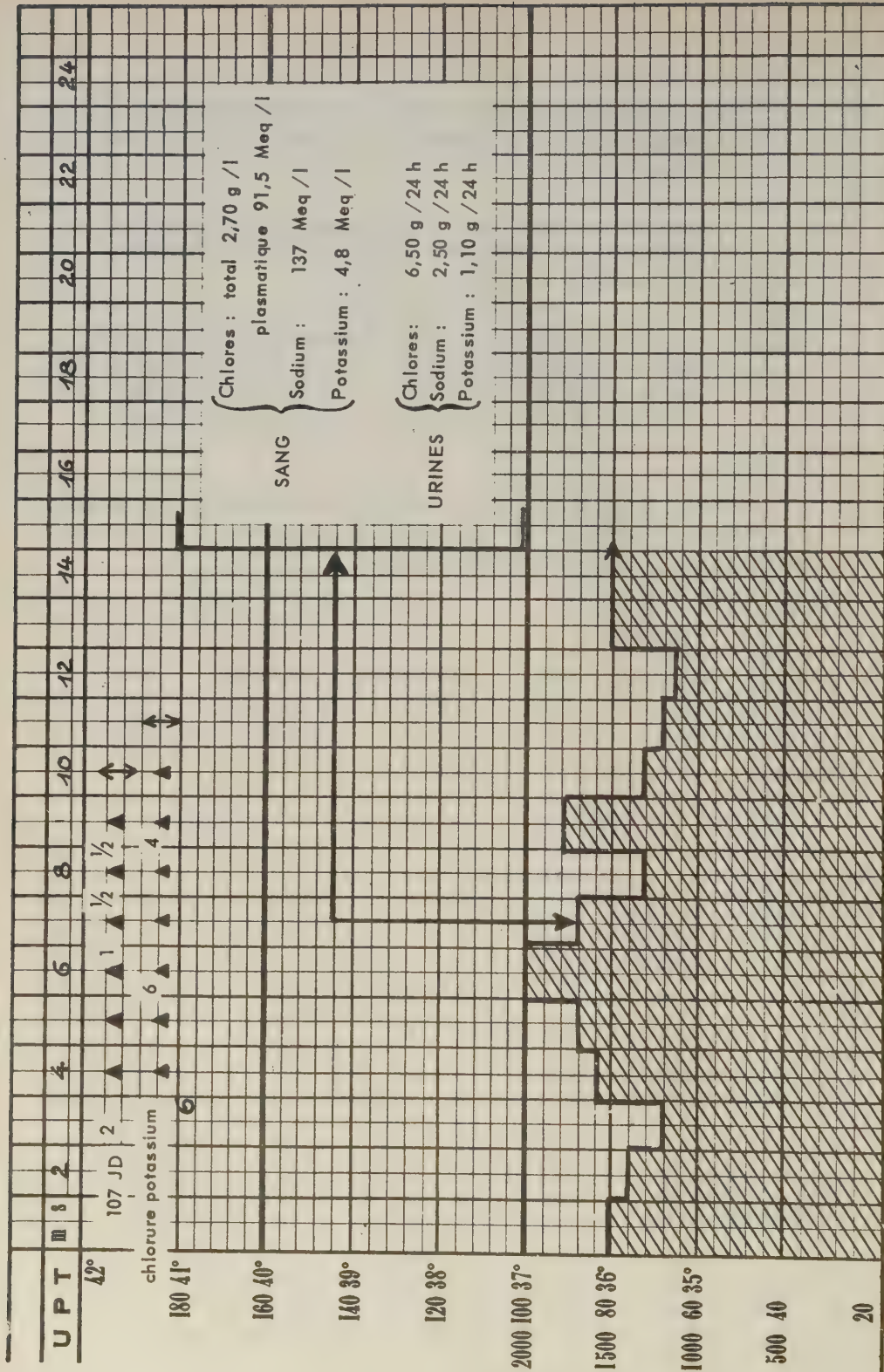
La courbe d'urines passe de 1000 cm³ à 1800 cm³, puis à quelques variations près, se stabilise à ce volume jusqu'au 27 janvier, date à laquelle la diurèse suit une courbe descendante en escalier pour atteindre 1200 cm³. C'est alors que le 107 J.D. prend le relais, pendant 6 jours, à faibles doses, d'ailleurs régressives, allant de 400 à 100 mg avec 1,5 g de chlorure de potassium quotidiennement associé.

La courbe ci-après montre le résultat obtenu (Fig. 1) Notons une post-diurèse à une moyenne de 1500 cm³ qui a paru 3 jours après l'arrêt du traitement.

- La numération globulaire à 3.800.000 après l'hématémèse s'est améliorée sous le traitement.

- L'urée sanguine à 0,30 g le 6 janvier n'a pas bougé après le 6 février, date de la fin du traitement.
- Les résultats électrolytiques portés sur la courbe sont très satisfaisants, la kaliémie est restée à 4,8 mEq/litre.
- Le malade n'a présenté aucune manifestation spéciale ni pendant, ni après le traitement ; nous avons eu pourtant le loisir de l'observer pendant près d'un mois à compter du 6 février.

Nous constatons qu'après une diurèse de 12 jours au Diamox-Diurilix, le 107 J.D. a augmenté sensiblement, en 3 jours, la diurèse de 800 cm³.



OBSERVATION N° 2

Madame B... Jeanne, 56 ans a été hospitalisée le 19 janvier 1961 pour la seconde fois, à trois mois d'intervalle, pour une cirrhose éthylique décompensée.

- Pommettes variqueuses, trémulations ;
- Abdomen distendu par une ascite dépliant l'ombilic ;
- Hépatomégalie non douloureuse retrouvée par le signe du glaçon ;
- Oedèmes importants des membres inférieurs.

Malgré ce syndrome clinique important et la légère dyspnée qui lui est associée, l'état général est apparemment bien conservé.

Les examens pratiqués à son arrivée montrent une numération globulaire à 4.000.000, des tests hépatiques toujours perturbés, sans hypoprotidémie, et une urée à 0,35 g. Le traitement diurétique est entrepris avec :

- 1 Diamox + 1 Diurilix (ccmprimés) chaque jour ;
- 1,50 g de chlorure de potassium ;
- 30 mg de Cortancyl pendant 3 jours, puis 20 mg.

La courbe d'urine débute à 1000 cm³, ébauche une pointe à 1300 cm³ pendant 2 jours pour retomber à 800 cm³.

Le 24 janvier le Diamox-Diurilix est remplacé par le 107 J.D. à la dose totale de 600 mg pour 4 jours de traitement.

La courbe d'urine a atteint 2100 cm³. Ce traitement a été repris deux fois de suite pendant 6 jours chaque fois, et à trois jours d'intervalle. Les doses totales pour chaque période étaient respectivement 800 et 600 mg. D'une manière générale le Chlorure de Potassium a été associé à la dose de 1,50 g par jour.

Nous avons eu la satisfaction d'obtenir ainsi des

"pointes" de courbe atteignant 3500 cm³ et 3900 cm³ à la fin de chaque période. Ici encore les résultats électrolytiques sanguins et urinaires ont été satisfaisants.

Dans les premiers jours, l'élimination ionique était massive, nous avons pu obtenir dans l'urine 18 g de chlorure de sodium mais 15,5 mEq de potassium correspondant à une kaliémie de 4 mEq/litre.

Dans les jours suivants, la diurèse aqueuse a nettement prédominé. Du reste la courbe et les résultats de la Figure n° 2 sont assez explicites.

Après une dose d'entretien de 100 mg/j pendant 9 jours la diurèse a dépassé 2000 cm³ avec quelques "pointes" approchant 3000 cm³. Une réserve alcaline pratiquée le 20 février a montré qu'elle était à 52 volumes, donc sensiblement normale.

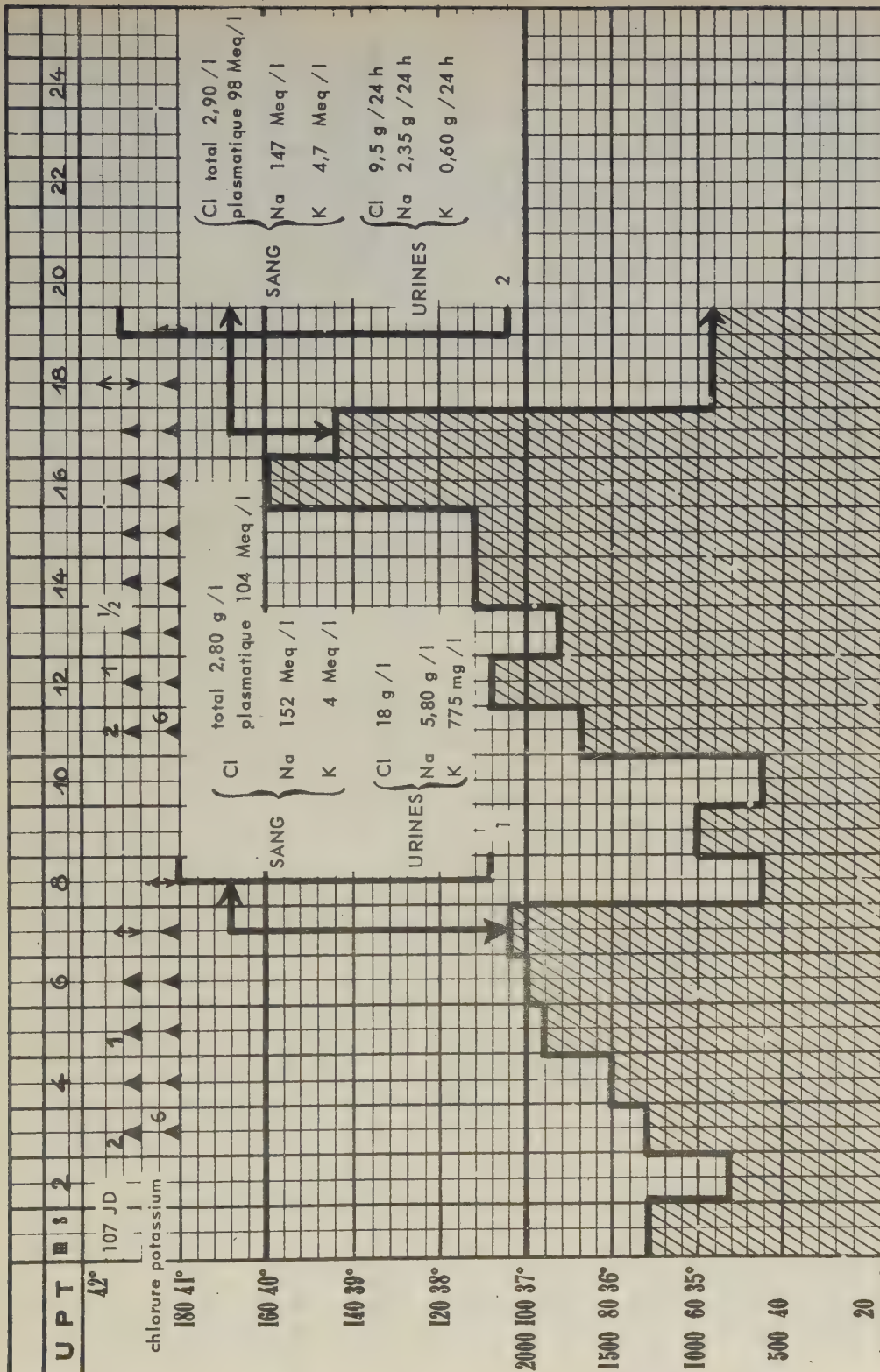
L'arrêt du traitement le 25 février a vu la courbe d'urine, après une chute brutale à 1100 cm³, venir se stabiliser à 2000 cm³ pendant près de 15 jours.

A son arrivée le 19 janvier la malade pesait 65 kg, moins d'un mois plus tard, le 17 février, elle pesait 53 kg ; elle aurait donc perdu 12 kg.

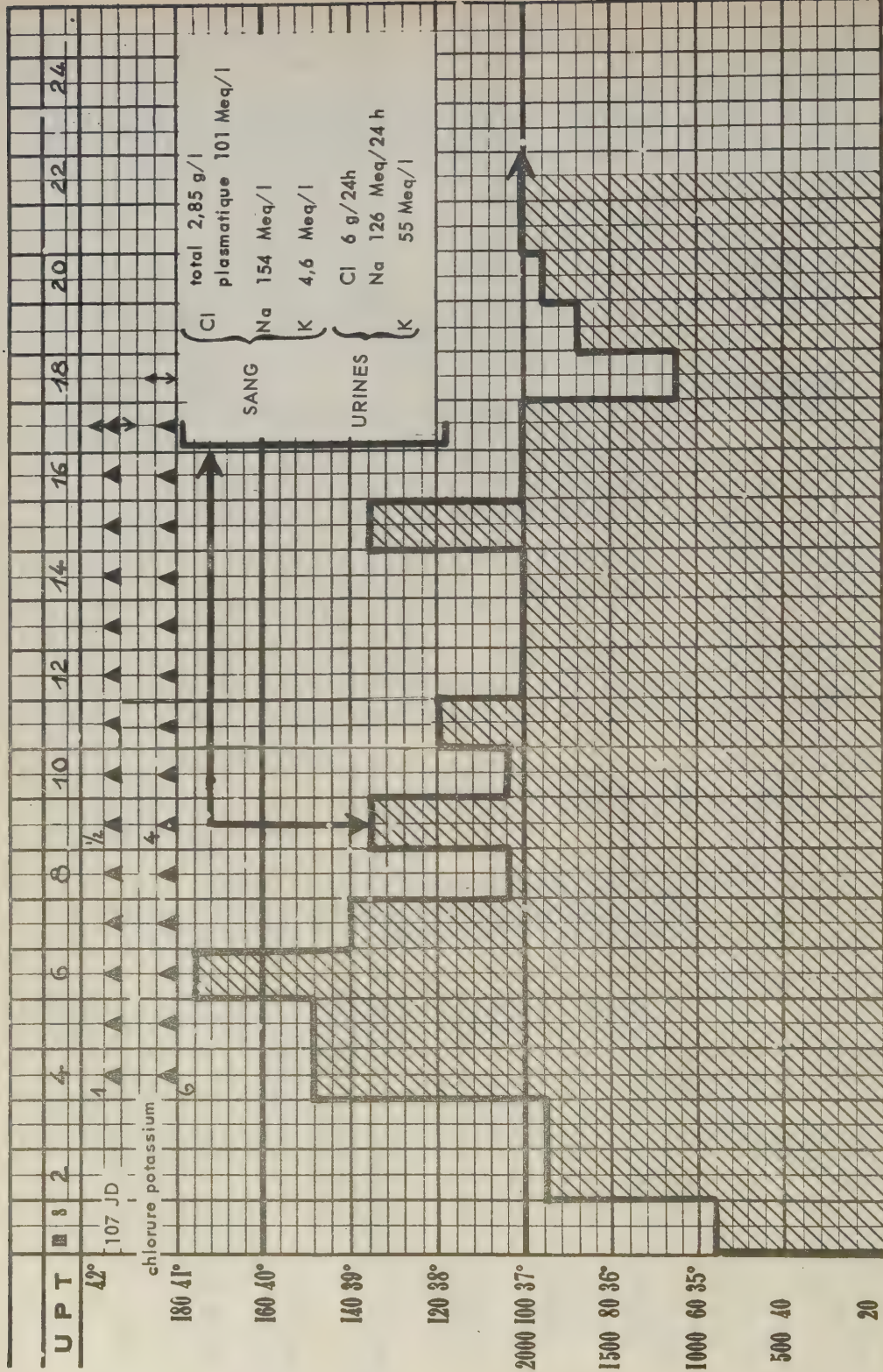
Son ascite et ses oedèmes ont complètement disparu, la malade très à son aise, participe aux jeux de récréation à l'hôpital.

Nous n'avons noté aucune modification de la formule sanguine, ni du taux d'urée sanguine.

Tout le reste de l'observation serait normale, s'il n'y avait eu un petit érythème diffus mais fugace qui était venu gêner la malade pendant 36 heures environ.



Observation No 2



OBSERVATION N° 3

Madame T... Suzanne, 69 ans, hospitalisée le 28/2/61 pour insuffisance cardiaque. La malade se présente avec :

- Pouls irrégulier dans son rythme et sa force, tension artérielle à 17/12 ;
- Hépatomégalie légèrement douloureuse ;
- Stase des bases pulmonaires et dyspnée ;
- Oedème important des membres inférieurs ;
- Ulcère variqueux de la jambe droite.

Le traitement diurétique au 107 J.D. a été entrepris le 17 mars avec du Caréna-Ouabaine à 10 (matin et soir). Le diurétique a été administré ici à petites doses mais de façon continue pendant 15 jours.

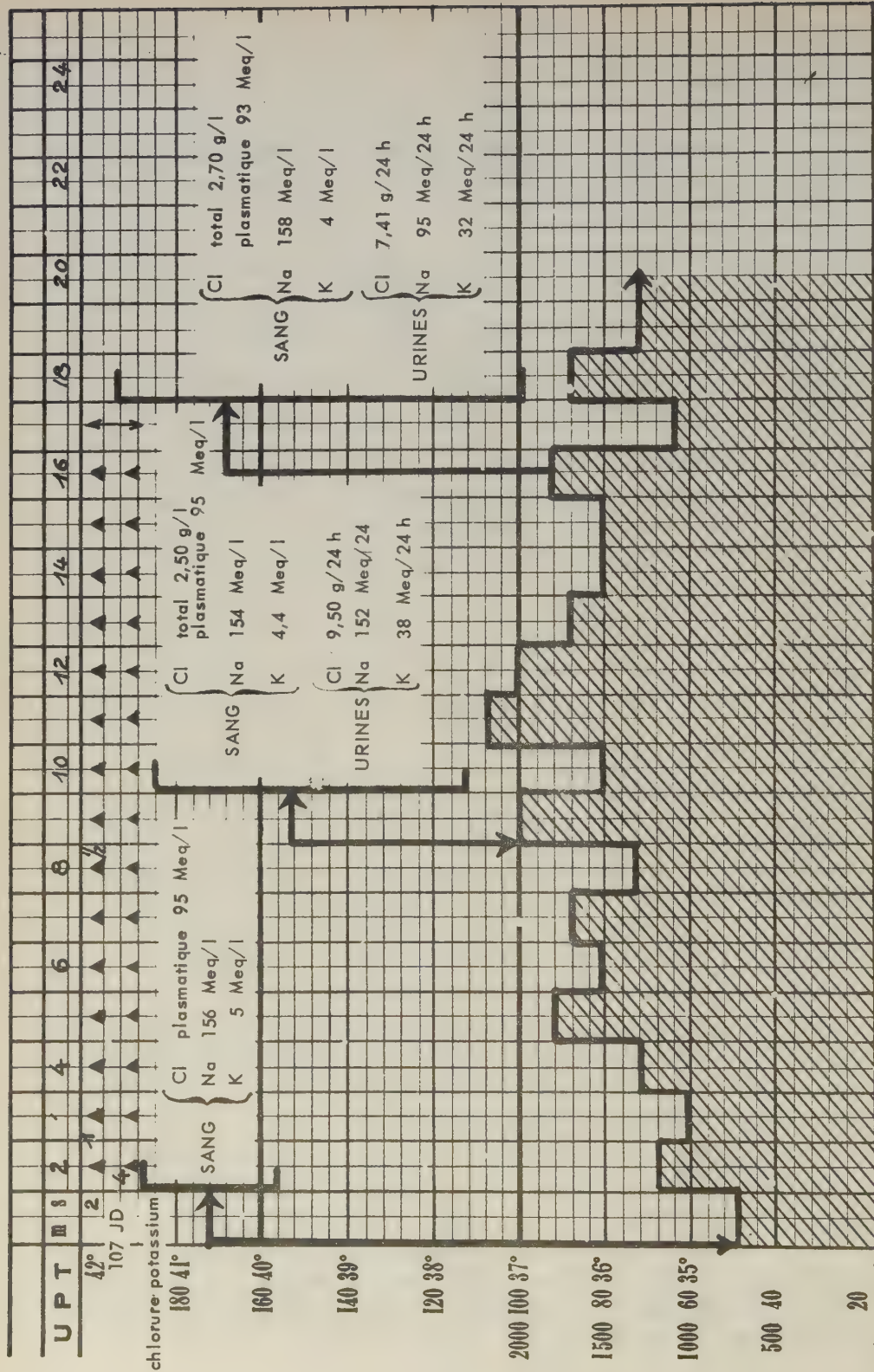
- 2 comprimés de 107 J.D. à 200 mg le premier jour ;
- 1 comprimé de 107 J.D. pendant cinq jours ;
- 1/2 comprimé pendant trois jours ;
- 4 comprimés de Chlorure de Potassium associés quotidiennement.

La courbe d'urine de la Figure n° 3 montre une diurèse lentement progressive mais soutenue. Les résultats portés sur la courbe montrent que la chlorémie et la natrémie sont pratiquement les mêmes avant et à la fin du traitement ; la kaliémie est passée de 5 à 4 mEq/l. malgré une dose quotidienne de Chlorure de Potassium n'excédant pas 1 g par jour.

Parallèlement à la courbe d'urine les oedèmes ont fondu progressivement sans entraîner de troubles ni électrolytiques, ni hémodynamiques chez cette cardiaque particulièrement sensible.

Le laboratoire ne nous a pas montré de troubles de la formule sanguine, le taux de l'urée sanguine n'a pas bougé.

Il n'a pas été noté d'intolérance cutanée ou digestive. Cette malade a laissé prématurément le service en nous signant une décharge, 3 jours après l'arrêt du traitement diurétique.



OBSERVATION N° 4

Monsieur L... Charles, âgé de 40 ans, hospitalisé le 7 mars 1961 pour pleurésie séro-fibrineuse d'origine tuberculeuse chez un obèse de 114 kg.

A côté du traitement anti-tuberculeux triple comportant entre autres 400 cm³ de solution de P.A.S. intraveineux par jour, une diète hydrique quasi complète a été observée.

Le malade a été mis au 107 J.D. à dose très modérée mais pendant 15 jours ; on a administré parallèlement et chaque jour 1 g de Chlorure de Potassium. La courbe d'urine augmente progressivement mais lentement pour se stabiliser à 2200 cm³.

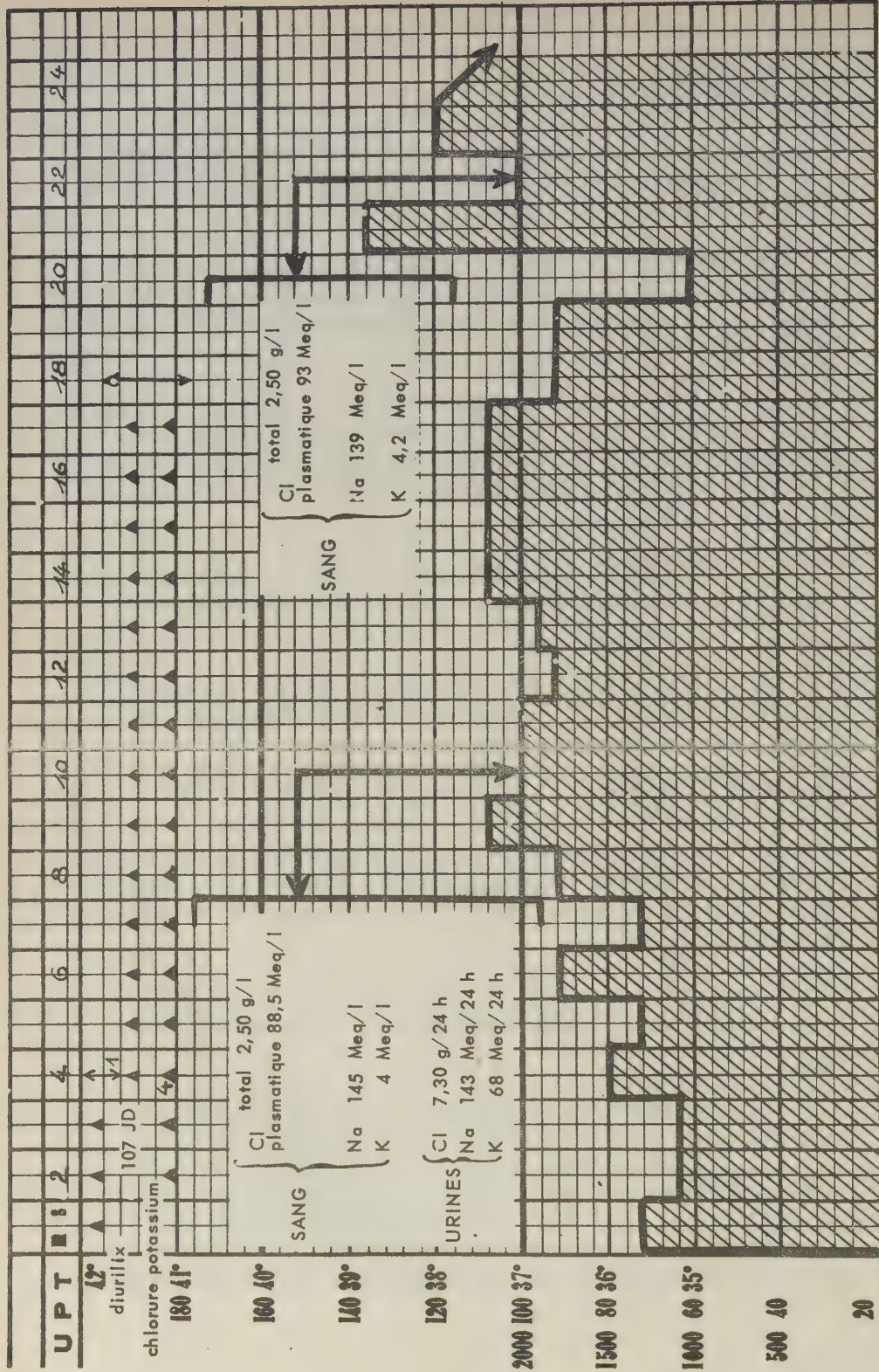
L'ionogramme pratiqué pendant cette période s'est montré satisfaisant de même que la réserve alcaline fixée à 66 volumes.

Après une interruption de 3 jours qui a ramené la diurèse à 1 litre, le traitement a été repris à une dose double : 400 mg pendant 3 jours. La diurèse est montée brutalement à près de 3 litres pour revenir ensuite à une moyenne de 2500 cm³.

Un contrôle des ions plasmatiques pratiqué le dernier jour du traitement s'avère satisfaisant avec une kaliémie à 4,2 mEq/litre et une réserve alcaline à 67 volumes.

Notre expérience jusque-là satisfaisante n'a pu être renouvelée le malade étant sorti par mesure disciplinaire.

Aucune anomalie chimique ou biologique n'a pu être décelée pendant le séjour à l'hôpital. Malgré le traitement antituberculeux notamment par le Rimifon et le repos complet nous avons obtenu en 15 jours une perte de poids de 3 kg. Il semble que ce diurétique soit un précieux adjuvant du traitement de l'obésité, actif sur le facteur hydrique qui compose ce syndrome.



OBSERVATION N° 5

Madame B... Clémentine, âgée de 58 ans. Hospitalisée le 14 février 1961 pour cirrhose éthylique et présentant :

- un état fébrile à $38^{\circ}2$;
- un teint subictérique ;
- une ascite de petite abondance ;
- un foie débordant de trois travers de doigt ;
- une circulation collatérale très nette ;
- un léger oedème des membres inférieurs avec signe du godet.

Les tests hépatiques sont très perturbés avec 110 mg de bilirubine.

La cholestérolémie dépasse 3 g.

Mais l'urée sanguine est à 0,30 g.

Le traitement suivant a été entrepris :

- Pénicilline ;
- Streptomycine ;
- Extraits hépatiques ;
- Polyvitamines et Cortancyl.

A partir du 17 mars nous avons entrepris le traitement diurétique par le 107 J.D. à dose faible mais continue, soit :

- 2 comprimés pendant 3 jours associés à 1,50 g de Chlorure de potassium ;

puis :

- 1 comprimé pendant 18 jours associé à 1 g de Chlorure de potassium.

Malgré quelques hésitations de la courbe d'urine au départ, nous constatons une réponse satisfaisante à la prise quotidienne d'un seul comprimé de 107 J.D. Un contrôle ionique sanguin et urinaire a été pratiqué le 21 février et le 5 mars. Les résultats obtenus sont satisfaisants :

- L'élimination du chlorure de sodium est importante mais équilibrée ;
- La perte de potassium est réduite, laissant la kaliémie au taux satisfaisant de 4,4 et 4,3 mEq par litre, pour les autres examens successifs.

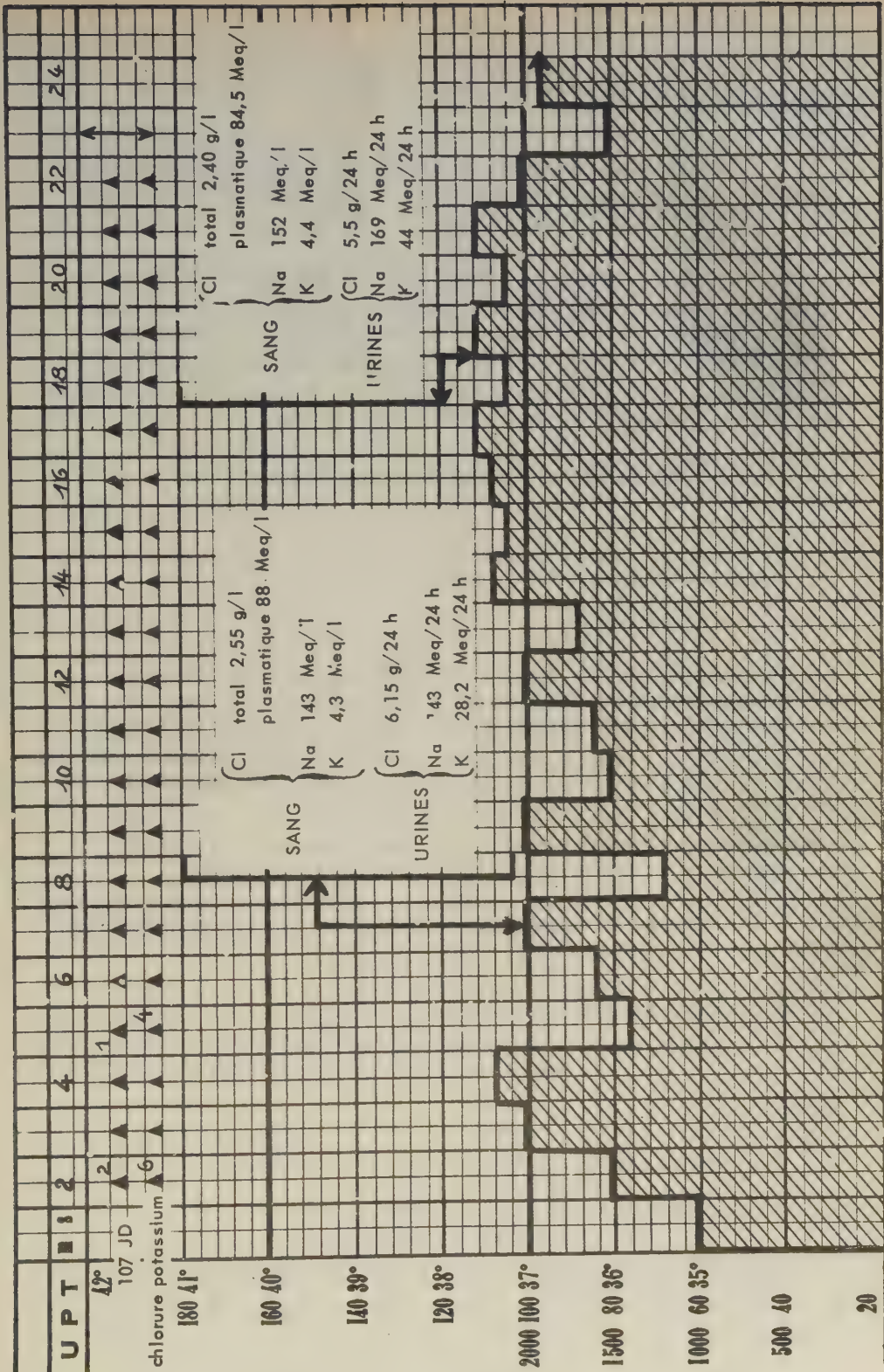
Une réserve alcaline pratiquée le 27 février a donné un résultat satisfaisant (64 volumes).

La malade a perdu 5 kg en 15 jours, ses oedèmes ont complètement disparu.

De plus, nous avons eu ici encore l'agréable surprise de voir la diurèse, après une chute passagère à l'arrêt du traitement, venir se stabiliser à une moyenne de 1900 cm³.

Pendant le traitement la malade a retrouvé son appétit, ses conjonctives ont perdu leur couleur jaune. Aucun malaise, aucun trouble clinique, ne se sont manifestés. A la fin du traitement le taux d'urée sanguine et la formule sanguine n'ont subi aucune altération ; le cholestérol a nettement baissé ; les tests hépatiques ont montré une régression des perturbations.

La malade est encore sous notre surveillance et avec un certain recul nous ne pouvons que confirmer le bienfait du traitement.



OBSERVATION N° 6

Madame R... Hélène, âgée de 58 ans. employée des P.T.T., a été hospitalisée pour insuffisance cardiaque sur un terrain d'asthme vrai.

Dès son entrée à l'hôpital la malade se présente très cyanosée, très dyspnéique, le cœur est sourd et tachyarythmique, la tension artérielle est basse et pincée à 8-6, l'auscultation pulmonaire rapide montre l'existence d'un oedème des bases et précise le caractère franchement expiratoire de la dyspnée.

Un traitement d'urgence est entrepris avec :

- oxygène ;
- caréna-ouabaïne ;
- soludécadron.

La malade passe par des alternatives de subconscience et d'inconscience totale. Une urée d'urgence montre cependant un taux sanguin de 0,35 g/l. Après 12 heures de lutte la malade a pu être ranimée. Un examen clinique plus poussé montre alors sous une paroi déformée par l'obésité un foie légèrement hypertrophié, une fragilité capillaire, un oedème net des membres inférieurs et malheureusement des escarres sacrées débutantes.

Des examens complémentaires des urines ont montré à 8 jours d'intervalle :

- pus, leucocytes ;
- albumine à 7 g et cylindres granuleux ;

puis :

- hématies et sang ;
- peu d'albumine.

L'hémogramme était subnormal avec légère hyperleucocytose.

Le traitement d'entretien institué comprenait :

- digitaline ;
- étaiphylline ;
- soludécadron ;
- antibiotiques.

Devant un taux d'urée persistant à 0,40 g, nous avons ajouté du 107 J.D. à raison de 2 comprimés par jour associés à 1 g de chlorure de potassium. La courbe d'urine a grimpé assez rapidement à 1800 cm³ mais est vite redescendue se stabiliser aux environs d'un litre. Devant une incontinence d'urine foussant quelque peu les résultats et ayant nécessité la mise d'une sonde à demeure, nous avons cru pouvoir espérer mieux et le traitement a été poursuivi pendant 9 jours jusqu'à la découverte de quelques malaises :

- nausées, soif vive ;
- crampes musculaires, asthénie

traduisant une hypokaliémie à 2,5 mEq. Le chlorure de potassium a été prolongé seul à raison de 1,5 g par jour et tout est rentré dans l'ordre.

C'est le premier incident important obtenu avec le 107 J.D. Nous pouvons l'expliquer aisément par les déficiences organiques multiples qui, chez cette malade, contribuèrent à un déséquilibre ionique latent.

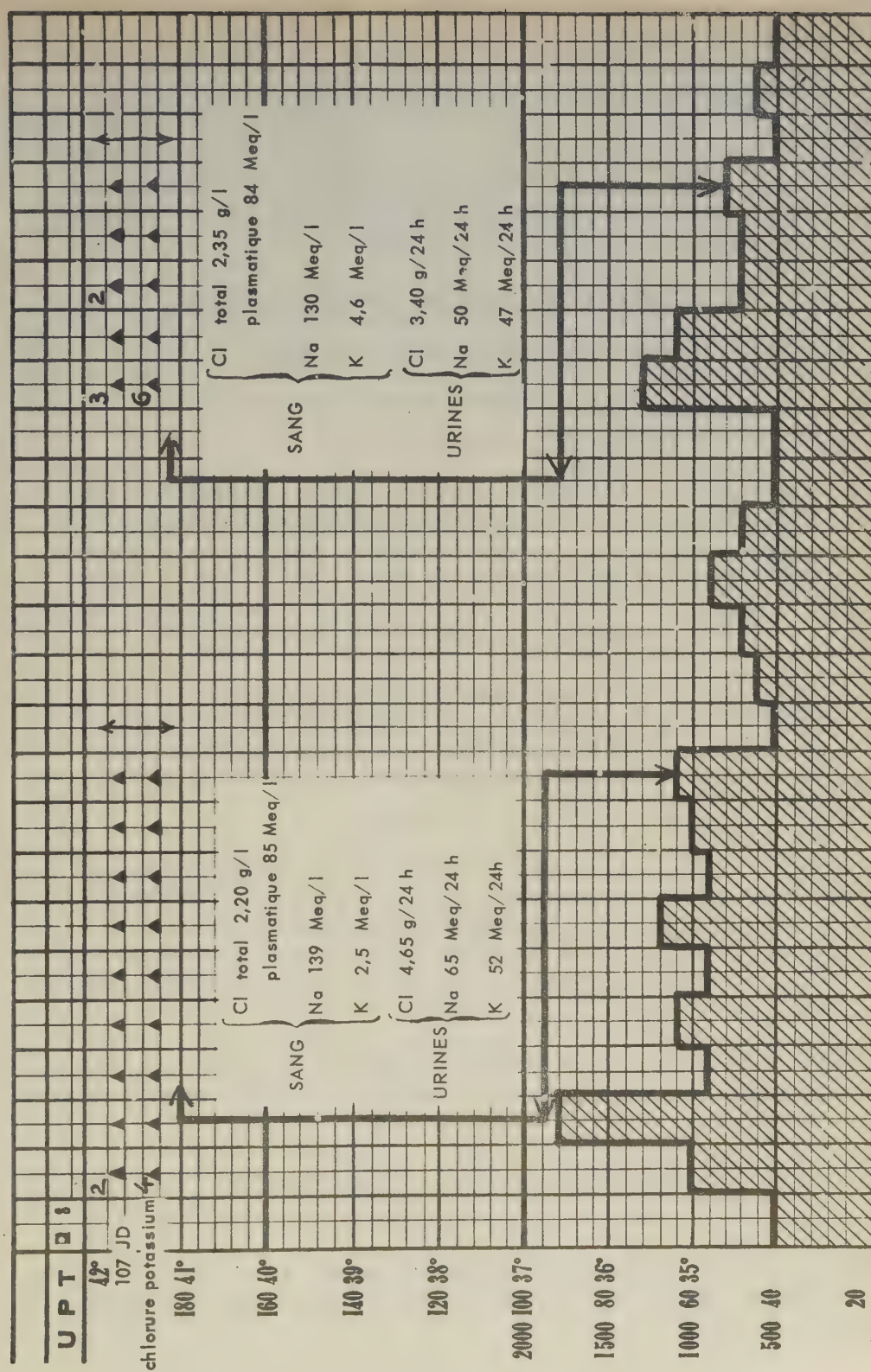
Le 107 J.D. n'obtenant pas de réponse sodique, la natriurèse reste basse à 60 mEq par 24 heures, mais la kaliurèse n'est pas influencée et l'hypokaliémie à 2,5 mEq devient cliniquement patente.

Après 8 jours de repos la reprise du traitement diurétique a été tentée :

- 107 J.D. : 3 comprimés pendant 2 jours, puis 2 comprimés pendant 3 jours ;
- le chlorure de potassium fut associé à raison de 6 comprimés par jour.

Les résultats sont restés encore médiocres malgré une kaliémie stable à 4,6 mEq. En dehors des troubles de l'hypokaliémie apparus à la première cure, aucune autre intolérance n'est à signaler. L'urée sanguine à 0,50 g après les deux séries de traitement est en rapport avec une infection urinaire précédant l'hospitalisation et encore évolutive.

Notons que le diamox-diurilix prescrit au décours de notre expérience a donné des résultats encore moindres.



OBSERVATION N° 7

Monsieur M... Georges, âgé de 78 ans, est hospitalisé le 13 avril 1961 pour artérite des membres inférieurs avec troubles trophiques associés : œdèmes importants et ulcères de jambe.

En dehors des troubles locaux d'artérite :

- engourdissement, fourmillement ;
- cyanose, refroidissement ;
- érythrose de déclivité ;

le reste de l'état général peut être considéré comme satisfaisant, seule une tension artérielle à 20-11 est associée logiquement à l'artérite très probablement d'origine athéromateuse.

Les examens de laboratoire montrent que :

- la glycémie est à 0,80 g/l ;
- la glycosurie inexistante ;
- l'urée sanguine est à 0,40 g/l ;
- l'hémogramme est normal.

Les oscillations prises à la cuisse, au creux poplité, à la cheville, montrent des deux côtés une diminution égale et progressive au fur et à mesure que l'on approche de l'extrémité distale des membres, mais la perméabilité artérielle, quoique très restreinte, demeure encore aux chevilles.

Un traitement par vasodilatateurs et solurutine a été entrepris. Dès le lendemain le traitement diurétique par 107 J.D. a été ajouté à raison :

- d'un seul comprimé par jour pendant 8 jours,
- associé à 1 g de chlorure de potassium.

A son arrivée le malade urinait 700 cm³/24 h. Dès le premier jour du traitement diurétique, la diurèse

est passée à 1900 cm³, atteignant le lendemain 2200 cm³ pour se maintenir ensuite entre 1600 et 1900 cm³.

A l'arrêt du traitement nous avons noté après une chute brutale de la diurèse à 1000 cm³ une remontée transitoire de la courbe d'urine à 1500 cm³.

Le malade à la fin de la cure était transformé, les oedèmes avaient entièrement disparu. Encouragés par ces résultats nous avons permis une reprise de la marche. Mais au 15^{ème} jour de son hospitalisation les oedèmes ayant fait une réapparition sournoise, une deuxième cure courte mais énergique a été instituée :

- 2 comprimés par jour (soit 400 mg) ;
- 1,50 g de chlorure de potassium.

La courbe d'urine est passée du jour au lendemain de 900 cm³ à 1900 cm³ et après quatre jours de traitement nous avons eu encore raison des oedèmes.

Au cours de ces administrations successives de 107 J.D., nous avons pratiqué des ionogrammes sanguin et urinaire. Nous avons pu obtenir des chiffres importants de natriurèse avec cependant une kaliurèse bien réduite. Ainsi :

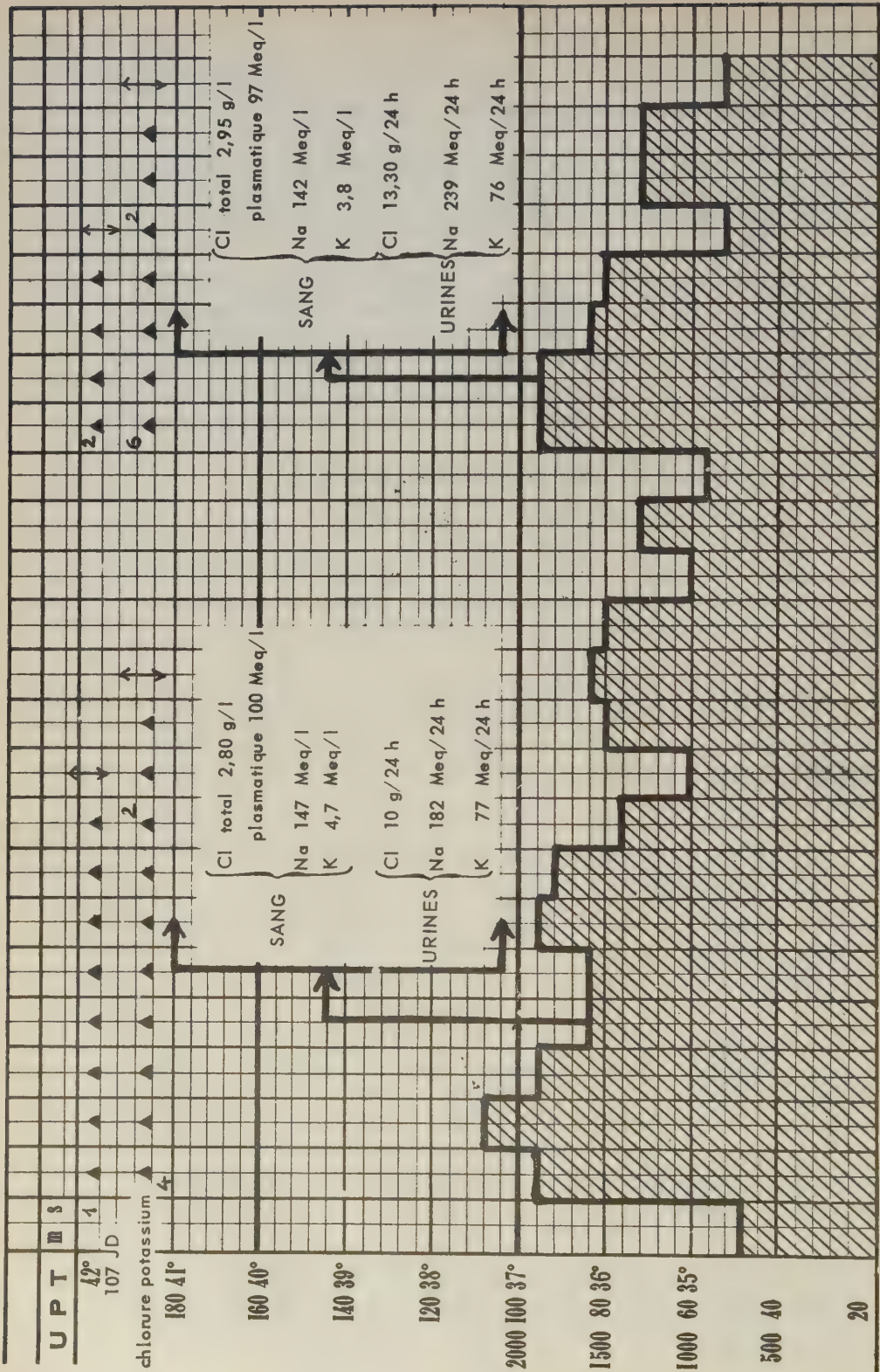
- à la dose de 200 mg de 107 J.D. la kaliémie n'a pas bougé ;
- avec 400 mg de 107 J.D. elle a atteint 3,8 mEq ;

nous laissant bien en deçà de la limite critique.

Durant le traitement, et après lui, il n'a jamais été constaté de troubles physiques ou fonctionnels ou sanguins chez ce malade pourtant d'un âge avancé.

La tension artérielle à 20-11 à son arrivée a baissé à 15-6 en quelques jours, pour se stabiliser ensuite à 17-8.

Les effets du 107 J.D. sont donc satisfaisants sur la diurèse et par ce fait même nous nous demandons dans quelle mesure elle n'aurait pas contribué à la chute tensionnelle.



OBSERVATION N° 8

Madame D... Juliette, âgée de 70 ans, a été hospitalisée le 8 mars 1961 pour apparition rapide en 10 jours d'une ascite importante avec suboedèmes malléolaires.

A l'examen la malade présente une ascite libre sous un abdomen distendu, une petite circulation collatérale. Il n'y a pas de subictère des conjonctives, le foie n'est pas hypertrophié, aucun antécédent éthylique n'a pu être trouvé. La tension artérielle est à 16-12.

Des examens complémentaires pratiqués à l'arrivée confirment l'intégrité des fonctions hépatiques, l'urée sanguine est à 0,40 g. Sans attendre ces résultats, un traitement a été entrepris :

- cortancyl à 20 mg ;
- camphre ;
- solurutine et extraits hépatiques ;

auquel on a ajouté : le 107 J.D., 1 comprimé par jour, et 1 g de chlorure de potassium associé.

La réponse s'est manifestée par une diurèse lentement progressive. Partie de 700 cm³, la courbe d'urine n'a pu atteindre 1600 cm³ qu'après 5 jours de traitement. Notons à cette date une ponction d'ascite de 3500 cm³. Après une stabilisation de 4 jours, la diurèse est descendue progressivement et sous traitement aux environs de 1000 cm³. A ce moment le 107 J.D. fut arrêté.

Devant une vitesse de sédimentation à 55-92, malgré une apyrexie totale, nous avons pratiqué un touché vaginal qui a montré autour d'un col scléreux, dur, des culs de sac étroits, rigides, empâtés et immobiles. Le doigtier est revenu souillé de sang. Cependant l'examen au spéculum qui a suivi n'a rapporté qu'une présomption sur l'origine intra-utérine du saignement.

Après 4 jours d'arrêt et devant la persistance de l'ascite, le traitement a été repris, plus court mais énergique ; les résultats ont été très moyens. La courbe d'urine ayant atteint 1400 cm³ au bout de 3 jours est revenue vite à 1000 cm³. Nous avons cru devoir arrêter le traitement.

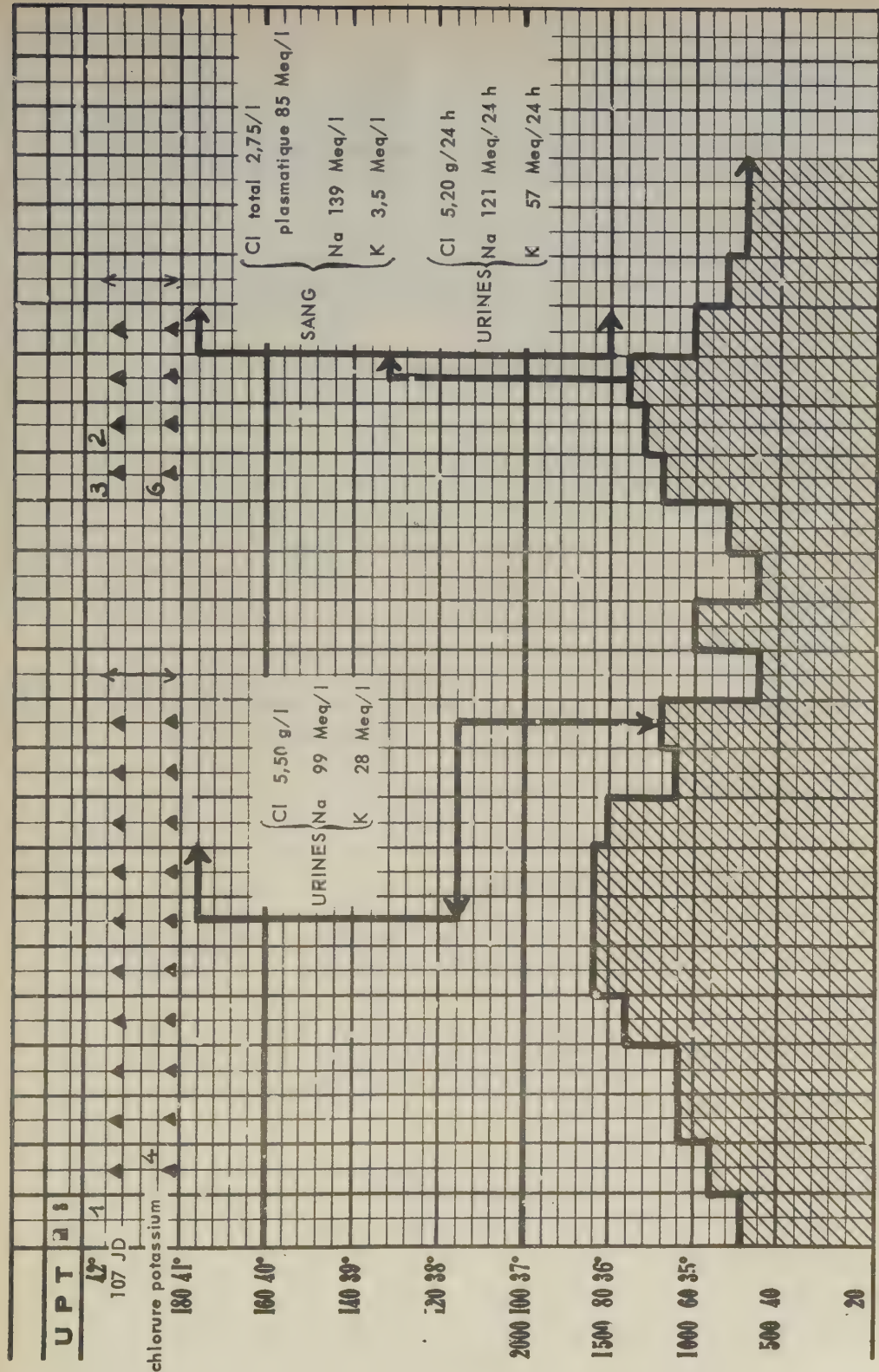
La natriurèse est restée très moyenne à 121 mEq par 24 h. et la kaliémie a atteint 3,5 mEq/l, ce qui prouve une fois encore que la fuite potassique est d'autant plus forte que le sodium est retenu avec l'eau à sa suite.

Une troisième tentative du traitement n'ayant entraîné que 40 mEq/24 h. de sodium urinaire, aucune suite n'a été accordée au diurétique.

Toutefois nous n'avons pas observé de troubles dont le traitement pourrait endosser la responsabilité.

La malade accusait une gêne respiratoire en rapport avec sa compression abdominale, mais la tension artérielle pincée au début à 16-12, était normale à 16-9 au bout de 20 jours.

Cette malade a constitué pour nous un cas complexe : pas d'échec manifeste, pas de succès non plus. Des examens plus poussés n'ont pu être faits sur les organes génitaux pelviens de la malade. Peut-être porteraient-ils une part d'explication à ces résultats très moyens.



OBSERVATION N° 9

Monsieur B... Roger, âgé de 54 ans, est hospitalisé pour asthme à dyspnée continue avec insuffisance cardiaque.

Le malade présentant habituellement une polypnée continue est arrivé à l'hôpital en paroxysme dyspnéique, anxieux, ne pouvant quitter la position demi-assise.

Au bout de quelques heures le syndrome s'est aggravé, la distension thoracique est maxima, les râles bronchiques importants, le coeur est tachycardique et assourdi, les jugulaires turgescentes, la tension artérielle est très pincée. L'encombrement bronchique et la cyanose intense menacent le malade d'asphyxie.

Un traitement d'urgence par saignée, ouabaine, soludécadron et neutraphylline a eu raison de la crise en 12 heures. Le malade qui avait dans les jours précédents une diurèse subnormale, n'a uriné pendant les 2 premiers jours de son hospitalisation que 400 cm³/24 H., ceci probablement lié à l'accès aigu de défaillance cardiaque.

Le traitement d'entretien mis en route comprenait :

- thévina, étaphylline ;
- cortancyl, héparine.

Le 107 J.D. a été ajouté à raison de 2 comprimés pendant 5 jours et 6 comprimés de chlorure de potassium associés.

La courbe d'urine au départ à 400 cm³ a atteint 1900 cm³ en 2 jours, pour retomber à 1200 cm³, puis 1000 cm³ à l'arrêt du traitement.

Après une phase de stabilisation durant les 5 jours qui suivirent l'arrêt du traitement, la courbe de diurèse a présenté plusieurs clochers atteignant 1800 cm³.

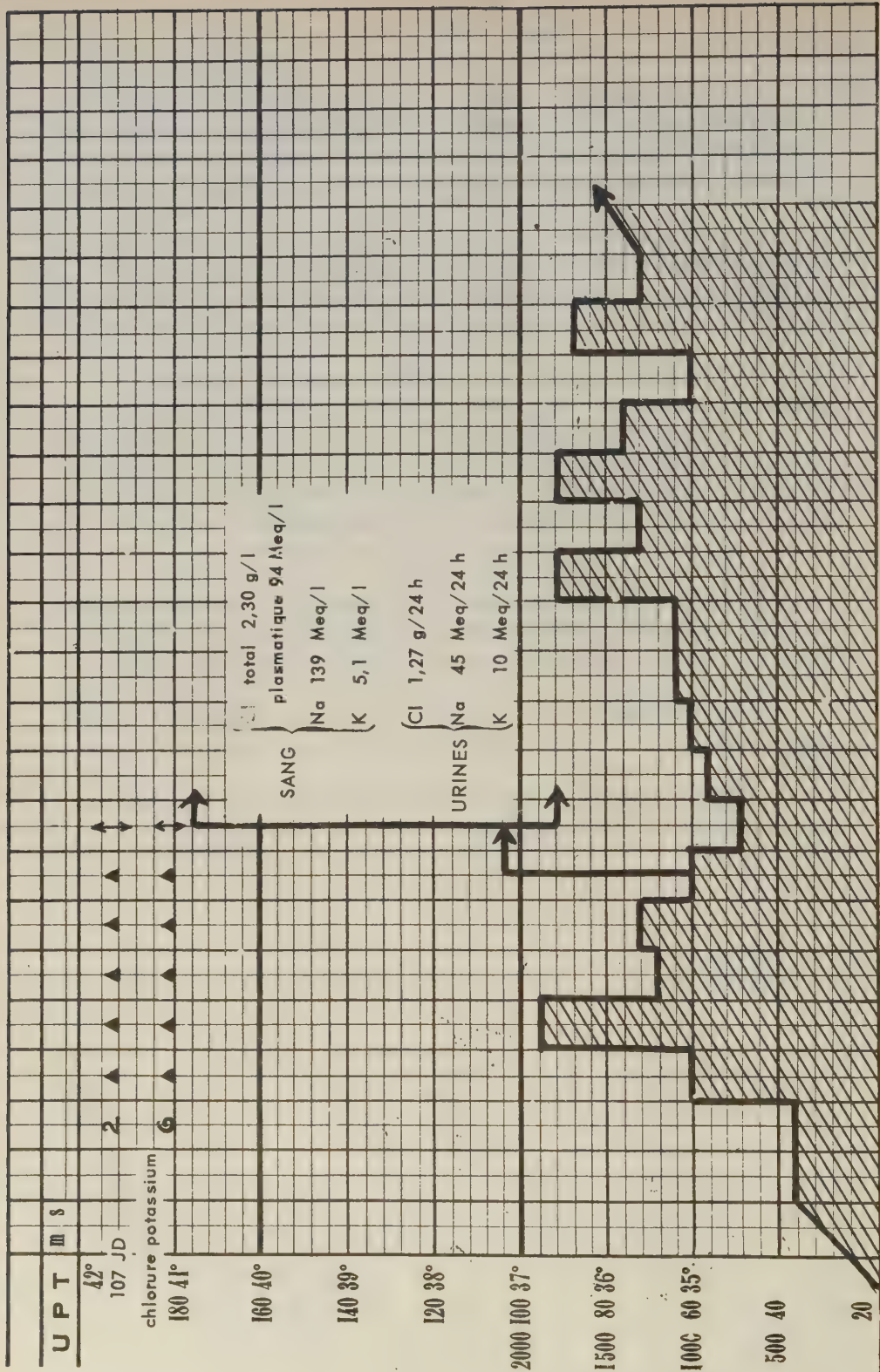
Nous sommes tentés de penser que le 107 J.D. employé juste à la phase oligurique aurait relancé la déplétion hydrique et, se faisant, servi "d'amorce" à une reprise de diurèse transitoirement déficiente.

L'ionogramme pratiqué pendant la phase de traitement n'a montré aucune modification des constantes plasmatiques, la kaliémie elle même, si inquiétante parfois, est restée à 5 mEq/l.

- L'hémogramme est resté normal ;
- L'urée sanguine à 0,50 g le jour de l'hospitalisation a passé à 0,60 g deux jours après la crise aiguë, c'est-à-dire pendant le traitement diurétique, pour retomber à 0,40 g au dixième jour de l'hospitalisation;
- La tension artérielle pincée à 15-13 au moment de la crise aiguë avec défaillance cardiaque, est redevenue normale à 16-9 au 8ème jour.

Le malade suivi de très près n'a présenté aucune manifestation allergique, digestive ou autre.

Il est sorti de l'hôpital au bout de 3 semaines dans un état satisfaisant.



OBSERVATION N° 10

Madame S... Dusolina, âgée de 76 ans, est hospitalisée le 29 mars 1961 pour état subfébrile avec dyspnée asthmatiforme et douleur thoracique droite.

L'examen à son entrée montre une personne obèse, fatiguée et très dyspnéique. L'auscultation révèle des ronchus prédominants dans le poumon droit. Des antécédents de bronchite et des radiographies viennent plaider en faveur d'une sclérose pulmonaire. L'examen cardio-vasculaire montre un coeur sourd mais régulier à 86 pulsations/minute, une tension artérielle à 18-10. Il existe un suboedème des jambes.

Le traitement comprenait au départ :

- étafylline ;
- coramine ;
- cortancyl ;
- antibiotiques.

Nous y avons ajouté dès le lendemain 400 mg de 107 J.D. pendant 5 jours associés à 1,50 g de chlorure de potassium par jour.

La courbe d'urine au départ à 500 cm³ est montée progressivement à 1200 cm³ puis 1500 cm³ pour descendre à 900 cm³ au dernier jour du traitement.

Nous avons constaté à l'ionogramme que pour une natrémie restée normale, la natriurèse n'était pas supérieure à 90 mEq/24 h. Mais en contrepartie la kaliurèse également réduite a laissé la kaliémie à son taux normal de 4,8 mEq/l.

Nous avons attendu 2 semaines avant de renouveler le traitement aux mêmes doses mais pour une durée de 4 jours.

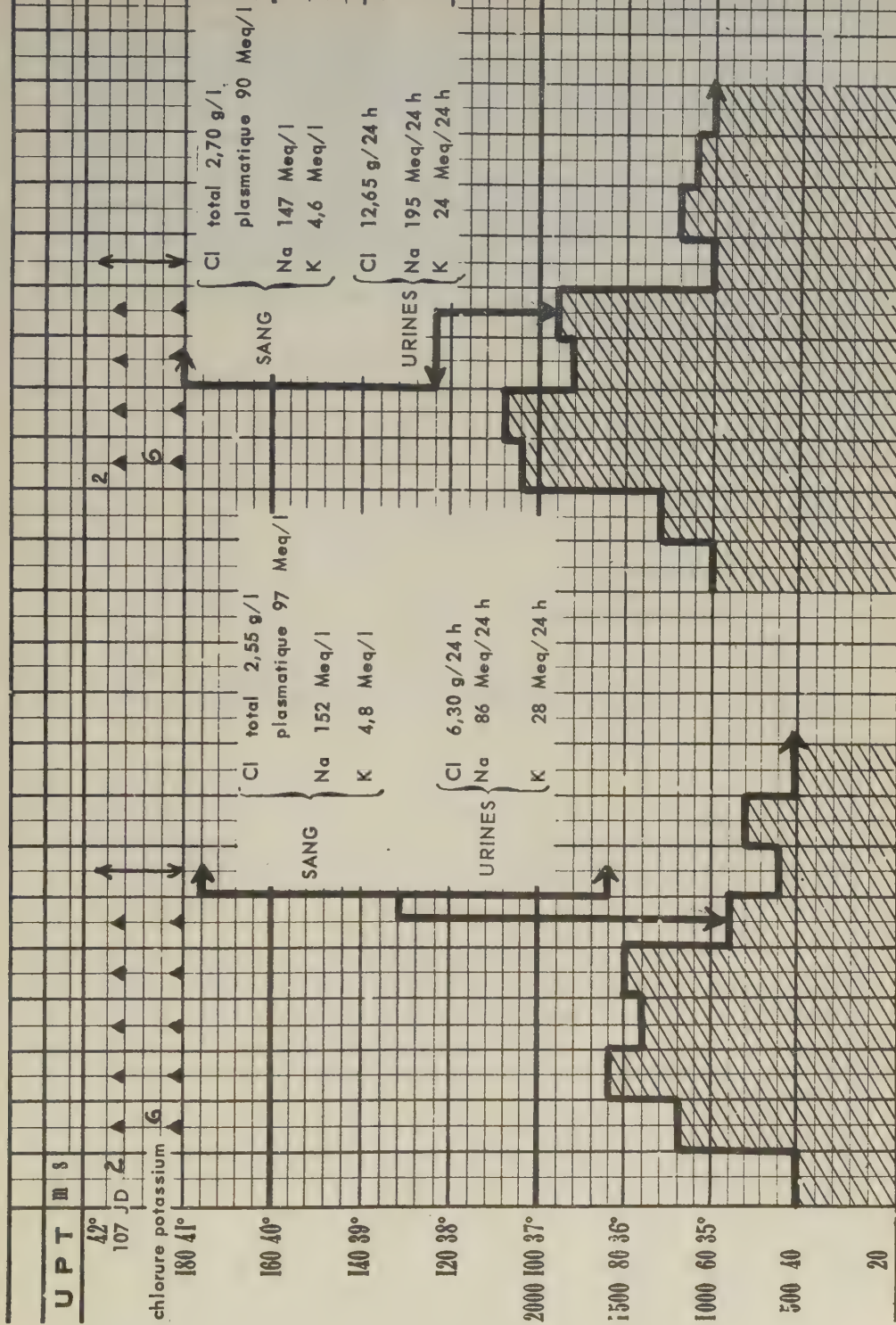
Un examen préliminaire des urines nous a encouragés en ce sens puisqu'il a montré une natriurèse spontanée à 98 mEq/24 h.

Dès le premier jour la courbe passe de 1200 cm³ à 2100 cm³. Après un maximum à 2200 cm³ et une stabilisation aux environs de 1900 cm³, l'arrêt du traitement est marqué par une chute brutale à 1000 cm³.

L'ionogramme pratiqué dans cette deuxième période diurétique est très satisfaisant comme on peut le constater sur la courbe ci-après.

Notons qu'à titre d'expérience, le Novurit associé à la ouabaïne a été administré dans l'intervalle des deux cures. Nous avons constaté en dehors d'un crochet à 1200 cm³ que la courbe d'urine est restée en dessous de 1000 cm³.

La malade a très bien supporté le traitement, apparemment plus vive et allégée elle a même sollicité la reprise de la marche. Par ailleurs, nous n'avons constaté aucune altération de l'hémogramme, aucune modification du taux d'urée, aucun trouble digestif ou cutané.



OBSERVATION N° 11

Monsieur L... Eugène, âgé de 71 ans, est hospitalisé le 12 avril 1961 pour insuffisance cardiaque avec dyspnée importante.

A l'examen le malade est très cyanosé, il respire difficilement, l'auscultation révèle un encombrement des bases. Le coeur est sourd mais régulier à 92 pulsations/minute, la tension artérielle est à 13-10. Le foie est douloureux, augmenté de volume ; il existe un oedème des membres inférieurs.

Le traitement d'urgence est établi comme suit :

- oxygène ;
- ouabaine ;
- inophylline **sédative** ;
- camphre ;
- antibiotiques.

Le 107 J.D. n'a été ajouté que le lendemain à raison de 2 comprimés par jour pendant 4 jours associés à 1,50 g de chlorure de potassium.

La courbe d'urine est passée brutalement de 800 cm³ à 1900 cm³, s'y est maintenue pendant 2 jours pour redescendre par paliers à 1100 cm³. L'arrêt du traitement est marqué par une chute brutale de la diurèse à 500 cm³.

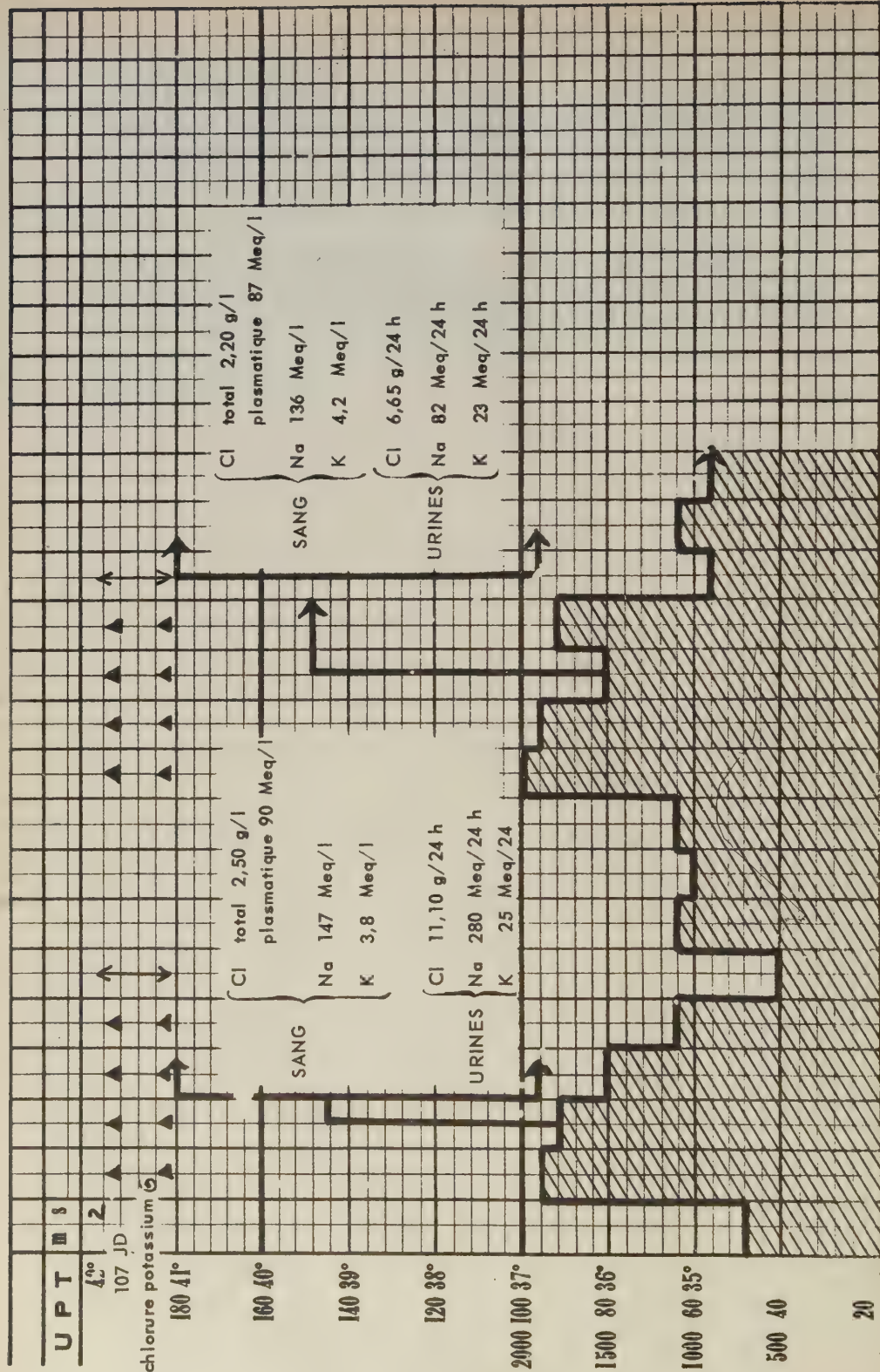
L'ionogramme pratiqué pendant le traitement montre une fuite sodée très importante à 280 mEq/24 h., alors que la kaliurèse est restée très modérée à 25 mEq/24 h.

Le malade est sorti de sa crise manifestement transformé et revigoré.

Après un arrêt de 4 jours le traitement diurétique a été repris à la même posologie.

Les résultats exprimés par la courbe d'urine furent sensiblement meilleurs. L'ionogramme pratiqué à la même période fut également très satisfaisant. Dans ce cas non plus nous n'avons pu déceler aucun trouble sanguin, digestif, cutané ou autre.

Douze jours après l'hospitalisation le malade très euphorique était autorisé, quelques heures par jour, à s'asseoir dans un fauteuil.



CHAPITRE IV

DISCUSSION

Les résultats d'ensemble sont satisfaisants.

a) Un phénomène allergique a été cité par DUSTER

- de rares troubles nauséux ont été rencontrés par KABISCH dans les traitements de longue durée ;
- nous avons noté une seule fois un érythème cutané diffus et transitoire, difficilement interprétable chez un malade dont les cellules hépatiques lésées remplissent mal leurs fonctions détoxifiantes.

b) Un échec a été noté par les 3 auteurs précités dans un cas de cirrhose décompensée en pré-coma hépatique. Un cas assez voisin s'est présenté à nous de façon cuisante ; on peut évoquer ici, se rappelant les travaux de VEYRAT, une hyperaldostéronémie particulièrement exagérée :

- soit par suite du traitement trop long ;
- soit par état réfractaire du malade dont le volume liquidien intra-vasculaire, seul accessible au diurétique, diminue au profit des oedèmes périphériques ;

- un autre échec a été enregistré par nous dans un cas de défaillance cardiaque. Nous pensons qu'en plus du mécanisme dans lequel le traitement prend indirectement part, l'insuffisance cardiaque elle-même et les déficiences associées peuvent être rendues responsables.

c) L'hypokaliémie clinique avec asthénie, nausées, crampes musculaires a été notée une fois dans nos observations avec une kaliémie à 2,5 mEq/l. Pas d'hypochlorémie notable, la chlorémie est toujours restée au dessus de 88 mEq/l.

d) La posologie du 107 J.D. peut être libérale. DUSTER préfère les fortes doses qui entraînent une élimination rapide et massive, cette attitude ne saurait être systématique, il pourrait s'ensuivre des conséquences fâcheuses telles que :

- troubles vasculaires hémodynamiques (faiblesse générale, état confusionnel) ;
- traduction objective d'une rupture de l'équilibre électrolytique déjà précaire chez certains oedémateux.

Nous avons pu établir des traitements de longue durée toujours sans hypokaliémie notable. Il suffit de se rappeler avec VEYRAT que le danger d'hypokaliémie sévère ne s'observe que :

- en cas d'échec d'un diurétique sur oedème réfractaire ;
- en cas de kaliémie spontanément basse au départ ;
- en cas de prolongation d'un diurétique sur oedème asséché, avec hyperaldostéronémie réactionnelle.

e) Quant au régime sans sel, il semble qu'une libéralisation du régime secondaire à l'acmé polyurique, a l'avantage d'éviter les troubles patents d'hypokaliémie

et d'hyponatrémie tout en permettant une alimentation agréable.

f) Il est difficile de juger l'efficacité du produit d'un malade à l'autre.

Déjà l'expérimentation animale si rigoureuse soit-elle, n'est qu'un à peu près quant il s'agit de transposer ses résultats à l'homme.

Sur le plan clinique, on retrouve cette incertitude. Comme le dit ARNOLD "l'appréciation de la valeur d'un diurétique est un problème très complexe et sa solution est de plus en plus difficile".

Ainsi sur le bilan hydrique passagèrement bouleversé par les diurétiques, les réactions physiologiques agissent en contrepoids selon l'état du malade intéressé.

Dès lors la comparaison de traitements, chez 2 sujets et même de deux traitements successifs chez un seul sujet, paraît difficile.

CONCLUSIONS

En dépit des faits précédemment évoqués, nous pouvons porter quelques conclusions générales sur le traitement diurétique par le 107 J.D.

Le 107 J.D. nous paraît un diurétique efficace.

1°) Parce qu'il conduit généralement à une diurèse moyenne d'environ 2000 cm³.

2°) Parce que son action est équilibrée. L'élimination des ions se fait en proportions telles que l'équilibre acido-basique est toujours préservé.

- le pH sanguin est resté fixe ;

- le pH urinaire se maintient aux environs de 6.

3°) Par son action constante ; en effet il n'est influencé ni par l'acidose, ni par l'alcalose.

4°) Par sa haute maniabilité, il sait répondre, quand l'indication est justement posée, aux demandes de déplétion massive et rapide.

Il peut aussi par son action douce et prolongée entretenir une diurèse progressivement croissante dans des états électrolytiques instables.

5°) En dehors de l'atotoxicité du produit reste le problème de l'hypokaliémie.

Mise à part l'observation n° 6, où beaucoup de troubles physiques et humoraux ont interféré, nous n'avons jamais eu de manifestation clinique d'hypokaliémie, et sur le plan biologique nous nous sommes toujours contentés de 1 g à 1,50 g de chlorure de potassium sans jamais descendre en dessous d'une kaliémie de 3,8 mEq/l.

Nous serions donc tentés de conclure en faveur du 107 J.D. à une action très modeste sur la kaliémie.

Mais le diurétique idéal non kaliurétique n'est pas encore atteint. Les nombreuses recherches suscitées dans ce domaine depuis quelques années ont apporté de sérieux progrès. Les essais cliniques consacrés à ce nouveau diurétique prouvent que tous les espoirs sont encore permis.

Vu
le Président de Thèse

Vu
le Doyen de la Faculté

Professeur L. de GENNES

L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ARNOLD E.

Etude clinique et métabolique du chlorothiazide.
Praxis, 1958, 51, 1229-1236.

DAILHEU-GEOFFROY P. et collab.

Etude clinique d'un nouveau diurétique oral
"Hydroflumétazide".
Semaine Thérapeutique, 1960, n° hors-série, 31-45.

DEROT M. et collab.

Colloque sur les nouveaux diurétiques.
Pathologie et Biologie, 1960, 13-14/15-16,
1379-1407.

DUSTER H.

Nouveau diurétique non mercuriel par voie
orale.
Medizinische Klinik, 1959, 54, 45, 2044-2045.

FALBRIARD A.

Action rénale des sulfamides inhibiteurs de
la carboanhydrase.
Praxis, 1954, 13, 265-269.
Praxis, 1954, 14, 293-305.

FORD R.V. et collab.

Essais thérapeutiques d'un nouveau et puissant
diurétique.
Médecine et Hygiène, 1960, 460, 266-267.

FUCHS M. et collab.

La pharmacologie clinique de l'hydrochloro-
thiazide.

Médecine et Hygiène, 1960, 18, 471, 528-530.

GAUNT R. et collab.

Pharmacologie comparée des diurétiques modernes.

Médecine et Hygiène, 1960, 18, 471, 526-528.

GUILLEMAN P.

Les médications diurétiques actuelles.

Revue du Praticien, 1960, n° spécial, 3732-3740.

JACOB R.

Etude clinique d'un diurétique (le 4-chloro-
benzol-disulfamide-1,3).

Dtsch. Med. Wschr., 1960, 85, 18, 814-816.

KABISCH G.

Etude clinique d'un nouveau diurétique non mer-
curiel par voie orale.

Die Medizinische, 1959, 54, 45, 2179-2181.

LECHAT P.

Pharmacodynamie des diurétiques.

Thérapie, 1959, 3, 435-458.

LESPAGNOL A.

Les diurétiques.

Produits Pharmaceutiques, 1959, 9, 453-461.

MIGONE L.

Acquisition de physiopathologie rénale avec
les diurétiques.

Médecine et Hygiène, 1960, 471 bis, 548-550.

NEEL J.L.

Les nouvelles médications diurétiques.
Ouest-Médical, 1960, 13, 537-542.

ROMANI J.D.

Diurétiques, mode d'action, effets métaboliques.
Progrès Médical, 1959, 22, 403-415.

VEYRAT R. et collab.

Etude métabolique et clinique de nouveaux
diurétiques non mercuriels.
Bull. Acad. Suisse des Sciences Med., 1959,
15, 4-5, 360-375.

VEYRAT R.

Effets secondaires indésirables des nouveaux
diurétiques sulfamidés.
Médecine et Hygiène, 1960, 18, 471, 540-542.
